

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elacestrant (ORSERDU®)

Stemline Therapeutics B.V.

Modul 4 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.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.2.1 Zielpopulation und Patientencharakteristika.....	40
4.2.5.2.2 Analyseset.....	41
4.2.5.2.3 Statistische Methodik.....	42
4.2.5.2.4 Patientenrelevante Endpunkte.....	44
4.2.5.2.4.1 Mortalität.....	45
4.2.5.2.4.1.1 Gesamtüberleben (OS).....	45
4.2.5.2.4.2 Morbidität.....	45
4.2.5.2.4.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS).....	45
4.2.5.2.4.2.2 Zeit bis zur Chemotherapie (TTC).....	47
4.2.5.2.4.2.3 Patientenberichtete Endpunkte.....	48
4.2.5.2.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	51
4.2.5.2.4.3.1 EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus).....	51
4.2.5.2.4.4 Sicherheit.....	52
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61

4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	65
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	66
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	68
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	83
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	85
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	85
4.3.1.3.1.1	Mortalität	89
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben (OS)	89
4.3.1.3.1.2	Morbidität	93
4.3.1.3.1.2.1	Progressionsfreies Überleben (PFS).....	93
4.3.1.3.1.2.2	Zeit bis zur Chemotherapie (TTC)	97
4.3.1.3.1.2.3	Patientenberichtete Endpunkte (PRO).....	100
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	111
4.3.1.3.1.3.1	EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus).....	111
4.3.1.3.1.4	Sicherheit	115
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse (UE)	117
4.3.1.3.1.4.2	UE differenziert nach SOC und PT	123
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	129
4.3.1.3.2.1	Mortalität	137
4.3.1.3.2.1.1	Gesamtüberleben (OS)	137
4.3.1.3.2.2	Morbidität	139
4.3.1.3.2.2.1	Progressionsfreies Überleben (PFS).....	139
4.3.1.3.2.2.2	Zeit bis zur Chemotherapie (TTC)	139
4.3.1.3.2.2.3	Patientenberichtete Endpunkte (PRO).....	140
4.3.1.3.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	143
4.3.1.3.2.3.1	EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus).....	143
4.3.1.3.2.4	Sicherheit	157
4.3.1.3.2.4.1	Unerwünschte Ereignisse (UE)	157
4.3.1.3.2.4.2	UE differenziert nach SOC und PT	160
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	163
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	163
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	163
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	163
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	164
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	164
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	164
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	167
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	167
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	167

4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	167
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	168
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	169
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	169
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	170
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	170
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	171
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	171
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	171
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	172
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	172
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	173
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	173
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	174
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	174
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	175
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	186
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	186
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	186
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	187
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	187
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	187
4.6	Referenzliste.....	189
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		195
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		198
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		200
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		201
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		206
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		226
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen		246

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 18	
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte (Studie EMERALD; Teilpopulation A1 ^a)	21
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 33	
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Elacestrant	44
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Teilpopulation A1 – Demografische Charakteristika zu Baseline in der RCT EMERALD mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Teilpopulation A1 – Stratifizierungsfaktoren (gemäß IRT) in der RCT EMERALD mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Teilpopulation A1 – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline in der RCT EMERALD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-15: Behandlungsdauer der Teilpopulation A1 in der RCT EMERALD mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-16: Therapie- und Studienabbrüche der Teilpopulation A1 in der RCT EMERALD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	89
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	91
Tabelle 4-22: Operationalisierung für progressionsfreies Überleben	93
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-24: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	95
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Zeit bis zur Chemotherapie	97
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Zeit bis zur Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	98
Tabelle 4-28: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items)....	100
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-30: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	102
Tabelle 4-31: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) – Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	103
Tabelle 4-32: Operationalisierung von EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand)	106
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-34: Rücklaufquote für EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	108
Tabelle 4-35: Ergebnisse für EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand) – Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	109
Tabelle 4-36: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus).....	111
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-38: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) – Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	113
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Sicherheit	115
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-41: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	117

Tabelle 4-42: Statistisch signifikante Ergebnisse für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	123
Tabelle 4-43 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMERALD... 131	
Tabelle 4-44: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMERALD	133
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	137
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	140
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD).....	143
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtraten UE mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	157
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)	160
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	164
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	165
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	165
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	166
Tabelle 4-54: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	166
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	168
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	169
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	169
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	170
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	172
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-61: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte (Studie EMERALD; Teilpopulation A1 ^a)	177

Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	186
Tabelle 4-63: EMBASE-Datenbanken.....	196
Tabelle 4-64: MEDLINE-Datenbanken.....	196
Tabelle 4-65: Cochrane-Datenbank.....	197
Tabelle 4-66: ClinicalTrials.....	198
Tabelle 4-67: EU-CTR.....	199
Tabelle 4-68: ICTRP.....	199
Tabelle 4-69: Ergebnisübersicht.....	201
Tabelle 4-70: Liste der ausgeschlossenen Studien.....	201
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMERALD.....	207
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMERALD.....	227

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie EMERALD)	92
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (Studie EMERALD)	96
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Chemotherapie (Studie EMERALD)	99
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für EORTC QLQ-C30 - Appetitverlust (Studie EMERALD)	105
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D-VAS (Studie EMERALD)	110
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad (Studie EMERALD)	119
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie EMERALD)	120
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für SUE (Studie EMERALD)	121
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund von UE (Studie EMERALD)	122
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie EMERALD).....	124
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, PT: Übelkeit (Studie EMERALD)	125
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (Studie EMERALD)..	126
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, PT: Alaninaminotransferase erhöht (Studie EMERALD)	127
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie EMERALD)	128
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben, eine vorherige endokrine Therapielinie (Studie EMERALD)	138
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben, zwei vorherige endokrine Therapielinien (Studie EMERALD)	139
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Insomnie, eine vorherige endokrine Therapielinie (Studie EMERALD)	141
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Insomnie, zwei vorherige endokrine Therapielinien (Studie EMERALD).....	142
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion, eine vorherige endokrine Therapielinie (Studie EMERALD)	145

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion, zwei vorherige endokrine Therapielinien (Studie EMERALD)	146
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion, ECOG-PS zu Baseline = 0 (Studie EMERALD).....	147
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion, ECOG-PS zu Baseline = 1 (Studie EMERALD).....	148
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion, ECOG-PS zu Baseline = 0 (Studie EMERALD)	149
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion, ECOG-PS zu Baseline = 1 (Studie EMERALD)	150
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion, Vorhandensein von viszerale Metastasen (Studie EMERALD)	151
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion, kein Vorhandensein von viszerale Metastasen (Studie EMERALD)	152
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion, Region Europa (Studie EMERALD)	153
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion, Region Nord-Amerika (Studie EMERALD)	154
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion, Region Asien (Studie EMERALD).....	155
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion, Region Andere (Studie EMERALD)	156
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zu den UE, UE unabhängig vom Schweregrad, Vorbehandlung mit Fulvestrant (Studie EMERALD)	158
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zu den UE, UE unabhängig vom Schweregrad, keine Vorbehandlung mit Fulvestrant (Studie EMERALD).....	159
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zu UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, eine vorherige endokrine Therapielinie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (Studie EMERALD)	161
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zu UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, zwei vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (Studie EMERALD)	162
Abbildung 36: Flow-Chart der Studie EMERALD (Alle Patient*innen; Datenschnitt: 06.09.2021).....	225

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartataminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CBR	Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate)
CBE	Clinical Benefit Evaluable
CDK 4/6	Cyclin-abhängige Kinase 4/6 (Cyclin-dependent Kinase 4/6)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organization
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Zirkulierende Tumor-Desoxyribonukleinsäure (Circulating Tumor Deoxyribonucleic Acid)
CYP3A(4/5)	Cytochrom P450 3A(4/5)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Dauer des Ansprechens
eCRF	Elektronische Case Report Form
ECOG-PS	Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensionen
ER	Estrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESR1	Estrogenrezeptor 1
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
i.m.	Intramuskulär
IHC	Immunhistochemie
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
INR	Internationales normalisiertes Verhältnis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee)
IRT	Interactive Randomization Technology
ISH	In-Situ-Hybridisierung
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Min	Minimum
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
mut	Mutiert
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl an Patient*innen, die in die Analyse eingeschlossen wurden

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl Patient*innen mit Ereignis
n. b.	Nicht bestimmbar
NCI	National Cancer Institute
nd	Nicht nachweisbar (Not Detectable)
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QD	Einmal täglich
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QT	Total Depolarization and Repolarization Time
QTcF	QT corrected by Fridericia's formula
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RE	Response-Evaluable
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SERD	Selektiver Estrogenrezeptor-Degradierer (Selective Estrogen Receptor Degradier)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SMQs	Standardised MedDRA Queries

Abkürzung	Bedeutung
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTC	Zeit bis zur Chemotherapie (Time to Chemotherapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Elacestrant hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die Zielpopulation der 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, bewertet.

Zur Beantwortung der Fragestellung und der Ableitung des Zusatznutzens im Dossier wird die Zielpopulation in folgende Teilpopulationen gemäß der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vergebenen zVT unterteilt:

- Teilpopulation A1: Postmenopausale Frauen 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.
- Teilpopulation A2: 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.

Als zVT wird für die Patientenpopulation der Frauen (Teilpopulation A1) eine der folgenden Therapien herangezogen:

- 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.

Die zVT für die Teilpopulation A2 der Männer ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Die folgenden Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (OS)
- **Morbidität**
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Zeit bis zur Chemotherapie (TTC)
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) Symptomskalen und -items
 - European Quality of Life-5 Dimensionen visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus
- **Sicherheit**
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - UE differenziert nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Zulassungsstudie EMERALD herangezogen [1].

Die Studie EMERALD ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, mit Elacestrant im Vergleich zu Standard of Care (SoC) unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan untersucht.

Durch die Auswahl der SoC und die zulassungskonforme Behandlung der Patient*innen im Kontrollarm der Studie EMERALD ist die zVT ädequat umgesetzt.

Die Aussagekraft der Studie kann aus nachfolgenden Gründen als hoch angesehen werden: Bei der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) EMERALD handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. Damit entspricht die Studie EMERALD dem höchsten Evidenzgrad (Evidenzstufe Ib). Die Daten der Studie EMERALD sind aufgrund der Patientenpopulation, der Fallzahl, der Studiendauer, der Intervention, der zVT und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation geeignet.

Zur genauen Abbildung der zulassungskonformen Teilpopulation A1 wurden folgende Patientengruppen aus der Grundgesamtheit des Studienkollektivs der Studie EMERALD ausgeschlossen [2]:

- Kein Vorliegen einer aktivierenden *ESR1*-Mutation
- Nicht HER2-negative Patientinnen
- Nicht ER-positive Patientinnen
- Patientinnen mit nicht eindeutig dokumentierter bilateraler chirurgischer Oophorektomie und einem Alter unter 60 Jahren bei Studieneintritt
- Patientinnen mit medikamentös induzierter Menopause
- Patientinnen ohne Vorbehandlung mit einem CDK 4/6-Inhibitor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting.

In die EMERALD-Studie wurden insgesamt 7 Männer eingeschlossen, 6 Männer wurden in den Elacestrant-Arm randomisiert und ein Patient wurde in den SoC-Arm randomisiert. Keiner dieser Männer wies eine *ESR1*-Mutation auf. Damit liegen für die Teilpopulation A2 keine bewertungsrelevanten Daten vor.

Zum Zeitpunkt der Einreichung lagen drei verfügbare Datenschnitte vor:

- 06.09.2021 (finaler PFS-Datenschnitt)
- 08.07.2022 (Food and Drug Administration [FDA] Sicherheits-Datenschnitt)
- 02.09.2022 (finaler OS-Datenschnitt)

Entsprechend beruht die Darstellung der Ergebnisse auf dem letzten verfügbaren Datenschnitt der jeweils verfügbaren Ergebnisse. Für die Behandlungs- und Studiendauer sowie die Endpunkte zur Mortalität und Morbidität (ohne patientenberichtete Endpunkte [PRO]) ist dies der 02.09.2022. Die Ergebnisse der PRO in Morbidität und Lebensqualität sowie zur Sicherheit

basieren auf dem Datenschnitt vom 08.07.2022. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse nicht wesentlich vom Zeitpunkt des Datenschnittes abhängen.

Die Studie begann im Mai 2019 und läuft zum aktuellen Zeitpunkt noch. Das voraussichtliche Studienende ist im August 2024. Die Behandlungsdauer ist Tabelle 4-15 zu entnehmen: Demnach lag die Behandlungsdauer im Elacestrant-Arm im Median bei 2,79 Monaten (Min-Max: 0,43-24,84 Monate) und im SoC-Arm bei 2,76 Monaten (Fulvestrant) sowie 2,14 Monaten (Aromatasehemmer; Min-Max: 0,03-18,20 Monate).

Zur weiteren Informationsbeschaffung wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane) durchgeführt. Diese wurde ergänzt durch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterium
Population	Postmenopausale Frauen sowie Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Andere Population
Intervention	Behandlung mit Elacestrant gemäß Fachinformation	Andere Intervention
Vergleichstherapie	Teilpopulation A1: <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen <i>oder</i> • Anastrozol <i>oder</i> • Fulvestrant als Monotherapie (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) <i>oder</i> • Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) <i>oder</i> • Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) <i>oder</i> • Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist). Teilpopulation A2: Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	Andere Vergleichstherapie

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterium
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte aus mindestens einer der folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung ^b	
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienregister oder Studienberichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthalten	Anderer Publikationstyp ^c
<p>a: Laut G-BA kann im Rahmen einer klinischen Studie die Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet durch Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen oder Fulvestrant abgedeckt werden.</p> <p>b: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer bzw. Behandlungszeitraum, da die Behandlung mit Elacestrant gemäß Fachinformation so lang kontinuierlich erfolgen soll, solange ein klinischer Nutzen beobachtet werden kann oder inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten; eine minimale oder maximale Behandlungsdauer wird daher nicht angegeben [3].</p> <p>c: Datenquellen, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Quellen liefern, werden ausgeschlossen (z. B. in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden). Ausgeschlossen werden auch noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Aussagekraft der Nachweise wurde unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene bewertet. Das Design und die Methodik der Studie EMERALD wurde anhand der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Grundsätzlich ist fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs nicht heilbar. Das vorrangige Ziel besteht in der Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und geringen Nebenwirkungen [4, 5]. Die Prognose für Patient*innen mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist durch das Auftreten von Rezidiven allgemein ungünstig.

Vom Zeitpunkt der Diagnose und mit zunehmender Exposition endokriner Therapien nehmen vor allem Sekundärresistenzen durch therapiebedingte Selektion und der damit verbundenen Anreicherung mutierter Zellklone immer weiter zu [6, 7]. Sekundäre Resistenzen, auch erworbene Resistenzen genannt, sind als das Ergebnis eines Selektionsdrucks endokriner Therapien auf die Krebszellen zu verstehen. Diese sind mit einem schlechten Krankheitsverlauf assoziiert und betreffen einen großen Teil der Patient*innen im Anwendungsgebiet, vor allem nach Behandlung mit einem oder mehreren Aromatasehemmer(n) [8, 9].

Resistenzmechanismen gegenüber Aromatasehemmern stehen häufig im Zusammenhang mit Mutationen im *ESR1*-Gen, welche eine Liganden-unabhängige Aktivierung des ER bewirken [8, 10, 11]. Die Prävalenz solcher *ESR1*-Mutationen erhöht sich im metastasierten Stadium mit der Anzahl und Dauer vorheriger endokriner Therapielinien [8, 12-15]. Dadurch ist die Prognose von Patient*innen mit *ESR1*-mutiertem Brustkrebs nochmals schlechter als die ohnehin schon schlechte Prognose bei Patient*innen ohne *ESR1*-Mutation [16]. Folglich haben vor allem Patient*innen mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie fortgeschritten ist, einen hohen therapeutischen Bedarf an neuen Arzneimitteln, welche die entstandenen Resistenzen überwinden und eine Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und geringen Nebenwirkungen ermöglichen. Gleichzeitig kann eine *ESR1*-Mutation einen Prädiktor für neue Therapien darstellen und eine individualisierte und zielgerichtete Therapie ermöglichen.

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

Die Ergebnisse der Studie EMERALD zeigen, dass Elacestrant gegenüber der zVT eine erhebliche und klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberleben bei Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien ermöglicht. Aber auch innerhalb der gesamten Teilpopulation A1 zeigt sich die überlegene Effektivität einer Elacestrant-Therapie. So ist eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei allen Patientinnen unter Elacestrant zu beobachten. Eine verlängerte Zeit bis zu einem Progress, ist klinisch bedeutsam, da ein Progress bei den Patient*innen im Anwendungsgebiet i. d. R. chemotherapiebasierte Regime erforderlich macht, die häufig mit schwerwiegenderen Nebenwirkungen assoziiert sind. Hierdurch kann ein Progress die Lebensqualität reduzieren und zu Ängsten, Depression und Hoffnungslosigkeit führen. Für den Endpunkt Zeit bis zur Chemotherapie deuten die medianen Zeiten bis zum Ereignis mit 20 Monaten für Standard of Care (SoC) im Vergleich zu 6 Monaten für Elacestrant auf Vorteile hin. In Anbetracht der Nebenwirkungen einer Chemotherapie und dem damit verbundenen Verlust an Lebensqualität kann auch dies als klinisch bedeutsamer Vorteil interpretiert werden. Ein weiterer Vorteil von Elacestrant liegt in der einmal täglichen oralen Gabe, die es den Patient*innen ermöglicht, die Therapie von zu Hause aus weiterzuführen. Außerdem entfallen durch die orale Gabe auch Schmerzen an der Injektionsstelle, wie sie bei der Behandlung mit Fulvestrant durch die intramuskuläre Injektion entstehen können. Auftretende Symptome und Nebenwirkungen wie Appetitverlust oder Übelkeit dagegen sind im klinischen Alltag gut kontrollier- und handhabbar und entsprechen denen einer endokrinen Therapie.

Die nachfolgende Tabelle 4-2 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse für die Teilpopulation A1 zusammen. Für Teilpopulation A2 werden keine Daten dargestellt, da für diese Teilpopulation keine bewertungsrelevanten Daten vorliegen: In die Studie EMERALD wurden insgesamt 7 Männer eingeschlossen, 6 Männer wurden in den Elacestrant-Arm

randomisiert und ein Patient wurde in den SoC-Arm randomisiert. Keiner dieser Männer wies eine ESR1-Mutation auf.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte (Studie EMERALD; Teilpopulation A1^a)

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

Endpunkt/ Operationalisierung	Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (Monate) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Dyspnoe	2,83 vs. 2,10 0,76 [0,46; 1,26] p=0,3172	
Obstipation	4,90 vs. 4,63 0,83 [0,47; 1,44] p=0,4625	
Insomnie	3,22 vs. 2,00 0,74 [0,46; 1,18] p=0,2122	
Finanzielle Schwierigkeiten	13,17 vs. 12,68 1,03 [0,51; 2,17] p=0,9119	
EQ-5D-VAS	8,31 vs. 10,25 1,00 [0,60; 1,68] p=0,9814	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>EORTC QLQ-C30</i>		
Physische Funktion	1,94 vs. 1,94 0,96 [0,60; 1,55] p=0,9306	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	1,91 vs. 1,91 1,28 [0,81; 2,04] p=0,2904	
Kognitive Funktion	3,68 vs. 2,83 1,10 [0,67; 1,83] p=0,7415	
Emotionale Funktion	6,47 vs. 2,86 0,94 [0,55; 1,64] p=0,8222	
Soziale Funktion	3,75 vs. 2,79 0,83 [0,51; 1,33] p=0,4227	
Globaler Gesundheitsstatus	2,83 vs. 2,83 0,89 [0,57; 1,43] p=0,6186	

Endpunkt/ Operationalisierung	Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (Monate) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Sicherheit		
UE		
UE unabhängig vom Schweregrad	0,30 vs. 0,43 1,04 [0,77; 1,40] p=0,8405	Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. b. vs. 13,14 1,08 [0,61; 1,96] p=0,7872	
SUE	n. b. vs. n. b. 1,07 [0,46; 2,61] p=0,8763	
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	n. b. vs. n. b. 1,26 [0,36; 4,95] p=0,7169	
UE differenziert nach SOC und PT: UE unabhängig vom Schweregrad, schwerwiegende UE, schwere UE		Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt ^c
<p>a: Postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i>-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.</p> <p>b: Der Unterschied bei dem Symptom Appetitverlust wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.</p> <p>c: Die Ergebnisse sind Abschnitt 4.3.1.3.1.4 zu entnehmen. Die Darstellung entfällt, da die Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

In der Studie EMERALD zeigt sich in der Zielpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben ein positiver Trend zugunsten von Elacestrant, (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]; p-Wert: 0,91 [0,61; 1,35]; 0,6250). Die ergänzend zur Ereigniszeitanalyse berechneten Landmark-Analysen für das Gesamtüberleben unterstützen die dargestellten Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

Bei Betrachtung der Subgruppen zeigt sich eine klinisch- und fazitrelevante Effektmodifikation für das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Bei den Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien und somit zunehmender endokriner Resistenz zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Elacestrant (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,48 [0,26; 0,85]; 0,0112). Die mediane

Überlebenszeit im Elacestrant-Arm beträgt für diese Subgruppe 28,71 Monate und für Patientinnen im SoC-Arm lediglich 15,64 Monate. Die Überlebenszeit hat sich somit unter der Behandlung mit Elacestrant mit einer Erhöhung um 13 Monate nahezu verdoppelt. Dieser Effekt entspricht einer bisher nicht erreichten, nachhaltigen Verbesserung im Sinne einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens für postmenopausale Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien in der Studie EMERALD. Insbesondere für diese Subgruppe ist das Ergebnis wesentlich klinisch relevant, denn mit zunehmender Anzahl und Dauer endokriner Therapien steigt die endokrine Resistenz. Somit steigt der Anteil der sekundären endokrinen Resistenzen nach zwei endokrinen Therapien erheblich. Weitere endokrine bzw. endokrin-basierte Therapien sind bisher nicht möglich gewesen. Folgetherapien, wie die Chemotherapie, erreichen meist nur kurze progressionsfreie Zeiten und niedrige Ansprechraten, insbesondere nach vorherigen Therapien und bei resistenten Tumoren.

Fazit für die Nutzenkategorie Mortalität

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben unter Elacestrant für Patientinnen, die mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien behandelt wurden, wird gestützt durch den deutlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben in der gesamten Teilpopulation A1. Die mediane Zeit bis zum Progress oder Tod im Elacestrant-Arm ist länger als im SoC-Arm (Elacestrant vs. SoC: 3,75 Monate zu 1,87 Monate), damit kommt es zu einer Verdopplung der Zeit beim progressionsfreien Überleben für Patientinnen unter Elacestrant-Behandlung gegenüber jenen im SoC-Arm. Dieser Effekt stellt einen statistisch signifikanten Vorteil dar (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,55 [0,38; 0,79]; 0,0012). Das Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben ist somit um 45% reduziert, sodass für das progressionsfreie Überleben für die gesamte Teilpopulation A1 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vorliegt. Die ergänzend zur Ereigniszeitanalyse berechneten Landmark-Analysen für das progressionsfreie Überleben unterstützen die dargestellten Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

Zeit bis zur Chemotherapie (TTC)

Hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur Chemotherapie zeigte sich zwar kein statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,80 [0,54; 1,18]; 0,2530), jedoch können numerische Vorteile im Elacestrant-Arm gegenüber dem SoC-Arm identifiziert werden. Außerdem beträgt zum vorliegenden Datenschnitt die mediane Zeit bis zur Chemotherapie im Elacestrant-Arm 19,55 Monate, welches über dreimal so lang ist im Vergleich zum SoC-Arm (6,01 Monate). Analog zu der statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien

Überlebens, zeigt das mögliche Hinauszögern einer Chemotherapie unter Elacestrant die nachhaltige Wirksamkeit und die Überwindung entstandener Resistenzmechanismen, die auf die *ESR1*-Mutation zurückzuführen sind. Der Verzicht auf eine Chemotherapie ist für Patient*innen wichtig, da die Chemotherapie eine starke Toxizität und Nebenwirkungen hat, die im Vergleich zu endokrinen Therapien einen viel stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität der Patient*innen haben. Das Nebenwirkungsprofil von Elacestrant ist dagegen vergleichbar mit dem der anderen endokrinen Therapieoptionen.

Symptomatik

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

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

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

Gesundheitszustand

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

Fazit für die Nutzenkategorie Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit

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

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

Die unter Elacestrant auftretenden Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit oder Übelkeit sind im klinischen Alltag leicht zu kontrollieren und gut zu bewältigen. Übelkeit tritt meist im ersten Zyklus auf und ab Zyklus 2 ist die Inzidenz von Übelkeit in den nachfolgenden Zyklen generell geringer. Die durchschnittliche Zeit bis zum ersten Auftreten beträgt 14 Tage (Bereich: 1 bis 490 Tage) und die Behandlung kann routinemäßig in bestehende Behandlungspläne integriert werden [3]. Keine der auftretenden Nebenwirkungen ist zeitlich überdauernd.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Elacestrant kommt gemäß Zulassung als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder

metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, zum Einsatz. Aufgrund der vorliegenden *ESR1*-Mutation ist davon auszugehen, dass viele dieser Patient*innen Resistenzen gegenüber vorherigen eingesetzten endokrinen Therapien (Aromatasehemmer, Fulvestrant) entwickeln. Elacestrant ermöglicht für diese Patienten eine individualisierte und zielgerichtete Therapie. Nach dem Ausschöpfen aller endokrinen Therapieoptionen würde den Betroffenen eine zytostatische Chemotherapie zur Verfügung stehen, welche mit schweren Nebenwirkungen und einem deutlichen Verlust der Lebensqualität einhergeht. An dieser Stelle ist zu nennen, dass die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. dieses Jahr die Empfehlung für eine endokrine Monotherapie nach einem CDK 4/6-Inhibitor herabgestuft hat, da diese in mehreren aktuellen Studien aufgrund der endokrinen Resistenz kaum einen klinisch relevanten Nutzen aufgezeigt hat [17]. Elacestrant dagegen bietet einen neuen Ansatz und wurde auch bereits in die Empfehlungen der AGO aufgenommen, da mit Elacestrant chemotherapiebasierte Behandlungen verzögert werden [17].

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

Die vorliegenden Daten belegen, dass der Einsatz von Elacestrant bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die mediane Zeit bis zur Chemotherapie auf 19,55 Monate im Vergleich zu den 6,01 Monaten verdreifacht. Die überlegene Wirksamkeit zeigt sich zudem im primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens, bei dem das Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben unter Elacestrant signifikant um 45% reduziert ist (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,55 [0,38; 0,79]; 0,0012). Auch die Zeit bis zur Progression oder zum Versterben verdoppelt sich nahezu von 1,87 Monaten im SoC-Arm auf 3,75 Monate unter Elacestrant. Unterstützend zeigen die Landmark-Analysen z. B. zu Monat 12 einen deutlichen Vorteil der Zeit bis zur Progression oder zum Versterben (PFS-Rate (%) [95%-KI] für Elacestrant vs. SoC: 26,54 [15,17; 37,91] zu 6,79 [0,00; 14,38]). Gleichzeitig weist Elacestrant ein handhabbares Sicherheitsprofil auf, welches allgemein vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil anderer endokriner Therapien ist. In nur wenigen Fällen kommt es unter einer Elacestrant-Behandlung zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE (Elacestrant vs. SoC: 6 vs. 4).

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

84,05 [76,63; 91,47] zu 74,67 [65,52; 83,82]). Diese Ergebnisse sind besonders eindrücklich vor dem Hintergrund, dass im klinischen Alltag nach dem Versagen endokriner Therapieoptionen meist eine Chemotherapie folgt, welche mit schweren Nebenwirkungen einhergeht.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Elacestrant hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit im Vergleich zur zVT bei postmenopausalen Frauen sowie bei 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.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation umfasst 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.

Zur Beantwortung der Fragestellung und der Ableitung des Zusatznutzens im Dossier wird die Zielpopulation in folgende Teilpopulationen gemäß der vom G-BA vergebenen zVT unterteilt:

- Teilpopulation A1: Postmenopausale Frauen 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.
- Teilpopulation A2: 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.

Intervention

Die Intervention umfasst eine Behandlung mit Elacestrant gemäß Fachinformation.

Vergleichstherapie

Aus Sicht von Stemline Therapeutics B.V. (im Folgenden Stemline Therapeutics genannt) ist die zVT für die Teilpopulation A1 der Frauen eine Behandlung mit:

- 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.

Die zVT für die Teilpopulation A2 der Männer ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

In der Wahl der zVT folgt Stemline der Empfehlung des G-BA [18]. 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 [18]. Da Elacestrant das bisher einzige Arzneimittel in Deutschland ist, welches speziell für *ESR1*-mutierte Brustkrebspatient*innen zugelassen ist, geht Stemline davon aus, dass diese Aussage weiterhin Gültigkeit besitzt.

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine randomisierte, unverblindete Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Elacestrant gegenüber dem 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 der postmonopausalen Frauen als gleichermaßen zweckmäßig. Die zVT wurde daher in der EMERALD-Studie für die Teilpopulation der Frauen adäquat umgesetzt. Für Männer empfiehlt der G-BA Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT. 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 der Männer ebenfalls adäquat umgesetzt. Die Wahl der zVT wird ausführlich in Modul 3A in Abschnitt 3.1 begründet.

Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant gegenüber der zVT wurden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt.

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl der relevanten und im Dossier dargestellten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Die Nutzenbewertung basiert ausschließlich auf einer methodisch hochwertigen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, klinischen Studie (RCT). RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfahrensordnung [VerfO]) [19].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer

tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für den Einschluss der Studien, die für die Nutzenbewertung von Elacestrant relevant sind, wurden die in Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle. Die Einschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Abschnitt 4.2.1).

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterium
Population	Postmenopausale Frauen sowie Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Andere Population
Intervention	Behandlung mit Elacestrant gemäß Fachinformation	Andere Intervention
Vergleichstherapie	Teilpopulation A1: <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen <i>oder</i> • Anastrozol <i>oder</i> • Fulvestrant als Monotherapie (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung) <i>oder</i> • Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung) <i>oder</i> • Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung) <i>oder</i> • Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist). Teilpopulation A2: Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	Andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte aus mindestens einer der folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung ^b	
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienregister oder Studienberichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthalten	Anderer Publikationstyp ^c
<p>a: Laut G-BA kann im Rahmen einer klinischen Studie die Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet durch Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen oder Fulvestrant abgedeckt werden.</p> <p>b: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer bzw. Behandlungszeitraum, da die Behandlung mit Elacestrant gemäß Fachinformation so lang kontinuierlich erfolgen soll, solange ein klinischer Nutzen beobachtet werden kann oder inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten; eine minimale oder maximale Behandlungsdauer wird daher nicht angegeben [3].</p> <p>c: Datenquellen, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Quellen liefern, werden ausgeschlossen (z. B. in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden). Ausgeschlossen werden auch noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche zielte darauf ab, alle Publikationen zu Elacestrant im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erfassen. Die Literaturrecherche wurde über die Suchplattform Ovid in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Die Suchstrategien wurden für die jeweilige Datenbank spezifisch angepasst.

Die vollständigen Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) Elacestrant erfolgte in den medizinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP der Weltgesundheitsorganisation WHO. Die Suchstrategien wurden für die jeweilige Datenbank spezifisch angepasst. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

Nach der Selektion relevanter Studien erfolgte eine Suche im Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem AMIce, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nach der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern wurde die Internetseite des G-BA nach Einträgen zu den zuvor identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien durchsucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die systematische bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt und anhand von Titel und Abstract von zwei Personen unabhängig voneinander auf Grundlage der in Tabelle 4-3 in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert. Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden ebenfalls von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt.

Bei Diskrepanzen in der Bewertung zwischen den Reviewer*innen wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Publikationen und Registereinträge, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Potenziell relevante Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel und Abstract nicht möglich war, wurden im Volltext gesichtet und bewertet. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-C dokumentiert. Die ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und in Übereinstimmung mit den allgemeinen Kriterien der evidenzbasierten Medizin wurde in einem ersten Schritt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Anschließend erfolgte die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte. Die Bewertung dieser Einstufungen erfolgt – wie gefordert – in Anhang 4-F, sowie vor den jeweiligen Studienergebnissen auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der in Abschnitt 4.3.1 eingeschlossenen RCT EMERALD wurde mittels der Items 2b-14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beschrieben. Die Items des CONSORT-Statements und ein Patientenfluss-Diagramm nach CONSORT-Schema sind in Anhang 4-E abgelegt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Zielpopulation und Patientencharakteristika

Für das vorliegende Dossier wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Elacestrant hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zVT für die folgende Zielpopulation abgeleitet:

- 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.

Zur Beantwortung der Fragestellung und der Ableitung des Zusatznutzens im Dossier wird die Zielpopulation in folgende Teilpopulationen gemäß der vom G-BA vergebenen zVT unterteilt:

- Teilpopulation A1: Postmenopausale Frauen 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.
- Teilpopulation A2: 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.

Zur genauen Abbildung der zulassungskonformen Teilpopulation A1 wurden folgende Patientengruppen aus der Grundgesamtheit des Studienkollektivs der Studie EMERALD ausgeschlossen [2]

- Kein Vorliegen einer aktivierenden *ESR1*-Mutation
- Nicht HER2-negative Patientinnen
- Nicht ER-positive Patientinnen
- Patientinnen mit nicht eindeutig dokumentierter bilateraler chirurgischer Oophorektomie und einem Alter unter 60 Jahren bei Studieneintritt
- Patientinnen mit medikamentös induzierter Menopause
- Patientinnen ohne Vorbehandlung mit einem CDK 4/6-Inhibitor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting.

In die EMERALD-Studie wurden insgesamt 7 Männer eingeschlossen, 6 Männer wurden in den Elacestrant-Arm randomisiert und ein Patient wurde in den SoC-Arm randomisiert. Keiner dieser Männer wies eine *ESR1*-Mutation auf. Damit liegen für die Teilpopulation A2 keine bewertungsrelevanten Daten vor.

Zu Studienbeginn wurden Patientencharakteristika zu Demografie, Stratifizierungsfaktoren sowie Krankheitsspezifika ermittelt. Des Weiteren wurden die Behandlungsdauer sowie die Therapie- und Studienabbrüche analysiert. Diese können den Tabellen in Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

4.2.5.2.2 Analyseset

Sämtliche dargestellten Analysesets werden im Hinblick auf die Teilpopulation A1 entsprechend eingeschränkt.

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Die ITT-Population besteht aus allen randomisierten Patientinnen. Die Patientinnen werden entsprechend ihrer randomisierten Behandlungszuweisung analysiert. Diese Population ist das primäre Analyseset für die Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Auch patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden basierend auf der ITT-Population ausgewertet, sowie die in Anhang 4-G abgelegten Ergebnisse zur klinischen Nutzenrate (CBR).
- Safety-Population: Die Safety-Population besteht aus allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Alle Sicherheitsanalysen werden

anhand der Safety-Population durchgeführt. Die Patientinnen werden entsprechend der zu Zyklus 1 erhaltenen Behandlung ausgewertet.

Für die in Anhang 4-G abgelegten Analysen zu den Ansprechraten erfolgt die Analyse außerdem auf Basis der folgenden Analysesets, ebenfalls mit Einschränkung auf die Teilpopulation A1:

- **Response-Evaluable (RE)-Population:** Die RE-Population umfasst alle Patientinnen der ITT-Population, die zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung (d. h. mindestens eine Zielläsion) und nach Studienbeginn mindestens eine Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Bewertung einer beliebigen Ziel- oder Nicht-Zielläsion und/oder eine neue Läsion hatten. Die vom unabhängigen Prüfkomitee (IRC) bewertete RE-Population wird anhand der IRC-Bewertung definiert. Die IRC-bewertete Gesamtansprechrates (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DoR) werden anhand der IRC-bewerteten RE-Population analysiert.
- **Clinical Benefit Evaluable (CBE)-Population:** Die CBE-Population umfasst alle ITT-Patientinnen, die zu Studienbeginn eine messbare und/oder auswertbare Erkrankung (d. h. Ziel- und/oder Nicht-Zielläsionen) und mindestens eine RECIST-Bewertung nach Studienbeginn für eine beliebige Läsion (Ziel- oder Nicht-Zielläsion) hatten und/oder eine neue Läsion aufwiesen. Die IRC-bewertete CBE-Population wird anhand der IRC-Bewertung definiert. Die IRC-bewertete CBR wird anhand der IRC-bewerteten CBE-Population analysiert.

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

Ereigniszeitanalysen

Für Ereigniszeitanalysen wird die mediane Ereigniszeit in Monaten sowie das 95%-KI angegeben. Die Analyse der medianen Ereigniszeit erfolgt anhand der Kaplan-Meier-Methode, die Berechnung des KI anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode mittels linearer Transformation. Für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das HR mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Stratifizierungsfaktoren Vorbehandlung mit Fulvestrant (ja; nein) sowie Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja; nein) der Randomisierung analysiert; die Bindungskorrektur erfolgt über die Efron-Methode. Das zugehörige [95%-KI] wird anhand des Profil-Likelihood-Ansatzes bestimmt. Mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests unter Verwendung der Stratifizierungsfaktoren wird der zweiseitige p-Wert bestimmt. Für die Endpunktkategorie Sicherheit erfolgt die Analyse anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und analog anhand eines unstratifizierten Log-Rank-Tests. Auf die Stratifizierung der Analyse der Sicherheitsendpunkte wird dabei verzichtet, da insbesondere bei kleinen Ereignisraten die stratifizierten Modelle nicht konvergieren und somit keine Ergebnisse liefern. Um die Analyse der Sicherheitsendpunkte zu vereinheitlichen, wird daher bei allen Sicherheitsendpunkten auf die Stratifizierung verzichtet. Es werden die folgenden Auswertungen nach Studienarm vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:

- Anzahl an Patientinnen, die in die Analyse eingeschlossen wurden (N)
- Anzahl Patientinnen mit Ereignis (n) und deren Anteil (%)
- Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]
- HR [95%-KI] und zweiseitiger p-Wert
- Kaplan-Meier-Kurven inklusive Patientinnen unter Risiko im Zeitverlauf

Binäre Analysen

Für binäre Endpunkte werden die Effektschätzer Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) sowie Risikodifferenz (RD) mit dem jeweils zugehörigen [95%-KI] sowie dem zweiseitigen p-Wert berechnet. Die binäre Analyse erfolgt mittels eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells (Logit-Linkfunktion für OR, Log-Linkfunktion für RR und Identitäts-Linkfunktion für RD). Es werden die folgenden Auswertungen nach Studienarm vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:

- Anzahl an Patientinnen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, N
- Anzahl und Anteil der Patient*innen mit Ereignis, n (%)
- OR [95%-KI]; RR [95%-KI]; RD [95%-KI] und jeweils zweiseitiger p-Wert

Rücklaufquoten

Die Rücklaufquote für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden berechnet als Anteil an erhaltenen (nicht fehlenden) Fragebögen an den erwarteten Fragebögen zu dem jeweiligen Analysezeitpunkt (Patientinnen, die nicht verstarben, Patientinnen ohne Lost-to-follow-up etc. wurden als Patientinnen mit erwartetem Fragebogen angesehen).

Landmark-Analysen

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben werden außerdem ergänzende „Landmark“-Analysen zu spezifischen Zeitpunkten berechnet und dargestellt. Diese sind definiert als die Überlebensrate und PFS-Rate (%) zu dem jeweiligen Zeitpunkt und wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das [95%-KI] wird anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode mittels linearer Transformation ermittelt. Es werden die folgenden Auswertungen nach Studienarm vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:

- Überlebensrate/PFS-Rate (%) [95%-KI]

Subgruppenanalysen

Die Analyse der Subgruppenanalysen erfolgt analog zu denen der Hauptanalysen basierend auf unstratifizierten Modellen. In den Subgruppenanalysen wird auf die Stratifizierung verzichtet,

da die Modelle bei wenigen Ereignissen oder kleinem Stichprobenumfang pro Kategorie nicht konvergieren und somit keine Ergebnisse liefern. Zur Vereinheitlichung der Analysen wird generell bei Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet. Für die Subgruppenanalysen sind außerdem folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen werden nur dann durchgeführt, wenn für eine Subgruppe beide der folgenden Regeln gelten:
 - Jede Subgruppenausprägung (z. B. ja; nein) umfasst mindestens 10 Patientinnen in beiden Behandlungsarme UND
 - Mindestens 10 Ereignisse treten in beiden Behandlungsarmen zusammen in mindestens einer Subgruppenausprägung auf
- Interaktions-p-Werte werden für alle Subgruppen berechnet (d. h. p-Wert des Interaktionsterms $\text{Behandlung} * \text{Subgruppen}$, der in das jeweilige Modell aufgenommen wurde).
- Für UE nach SOC und PT nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA): Subgruppenanalysen werden nur berechnet, wenn der Effekt in der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist (d. h. $p < 0,05$ des Log-Rank-Tests).

Alle Analysen werden zum Signifikanzniveau 5% ausgewertet.

4.2.5.2.4 Patientenrelevante Endpunkte

Im folgenden Abschnitt werden die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie EMERALD erhoben und für die Nutzenbewertung von Elacestrant herangezogen wurden (Tabelle 4-4), hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung sowie Validität bewertet.

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Elacestrant

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • OS
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • TTC • EORTC QLQ-C30 • EQ-5D-VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • UE • UE differenziert nach SOC und PT
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Ergänzend werden zur Vollständigkeit die Analysen zu den Ansprechraten (ORR, DoR und CBR) und dem PRO-CTCAE in Anhang 4-G abgelegt, welche nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.2.5.2.4.1 Mortalität

4.2.5.2.4.1.1 Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Gemäß der Leitlinie zur „Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man“ der EMA sind günstige Auswirkungen auf das Gesamtüberleben sowohl aus klinischer als auch aus methodischer Sicht das überzeugendste Ergebnis einer klinischen Studie in der Onkologie [20]. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens wird auch in § 3 Kapitel 5 der VerfO des G-BA und in § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant definiert [19, 21].

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob die Patient*innen die randomisierte Behandlung abbrechen oder eine andere Krebstherapie erhalten (d. h. Datum des Todes oder der Zensierung – Datum der Randomisierung+1). Patient*innen, von denen nicht bekannt war, ob sie zum Zeitpunkt der Analyse verstorben waren, wurden auf der Grundlage des letzten aufgezeichneten Datums zensiert, an dem sie bekanntermaßen am Leben waren. Das letzte bekannte Überlebensdatum ist das Datum, an dem der oder die Patient*in das letzte Mal gemäß elektronischer Case Report Form (eCRF) als lebend bestätigt wurde.

Die Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 02.09.2022 für die ITT-Population der Teilpopulation A1 anhand von Ereigniszeit- und Landmark-Analysen. Die Auswertung zu den Landmark-Analysen befindet sich in Anhang 4-G.

Validität

Das Gesamtüberleben bzw. der Tod jeglicher Ursache ist eindeutig und objektiv messbar. Somit ist die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben gegeben.

4.2.5.2.4.2 Morbidität

4.2.5.2.4.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz

Die Behandlung von Patient*innen in der Zielpopulation erfolgt in der Regel mit palliativer Intention. Dementsprechend stehen Maßnahmen zur Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund, deren Einsatz an den individuellen Präferenzen der Patient*innen ausgerichtet werden soll [4].

Das progressionsfreie Überleben bildet zum einen die Dauer der Antitumor-Aktivität eines Wirkstoffs ab und gibt zum anderen Aufschluss über das Anhalten von Remission bzw.

Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Einfluss auf Therapieentscheidungen, die der radiologischen Bildgebung nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patient*innen in vielerlei Hinsicht unmittelbar. Ein Progress bedeutet für die Patient*innen eine neue Therapie verbunden mit neuen Nebenwirkungen, das Gefühl der Ungewissheit und Hoffnungslosigkeit, Angst und Depression. Im Falle der endokrinen Resistenz ist zudem die Chemotherapie in der Regel die Folgetherapie, welche nachweislich mit deutlich höheren Nebenwirkungen und Lebensqualitätsverlusten einhergeht, als eine endokrine Therapie [17].

Das Fortschreiten einer Brustkrebserkrankung hat neben den therapeutischen Konsequenzen einer Behandlungsumstellung nachweislich negative Folgen für die Lebensqualität der Patient*innen [5, 22]. So zeigte beispielsweise eine Analyse des deutschen PRAEGNANT-Registers eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen einer progredienten Brustkrebserkrankung und Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [22]. Neben den Angaben zur Lebensqualität bei Baseline hatte lediglich der Progress einen signifikanten negativen Einfluss auf die Lebensqualität unter allen getesteten Parametern im logistischen Regressionsmodell für die Assoziation der minimal relevanten Differenz zwischen den beiden Zeitpunkten. Einer Studie des Hamburger Krebsregisters zufolge geht bereits die Angst vor einem Progress mit einer geringeren physischen und mentalen Lebensqualität einher [23]. Die subjektive Bedeutung des progressionsfreien Überlebens bestätigte sich zudem in einer Studie, in welcher Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs zur Relevanz unterschiedlicher Behandlungsziele befragt wurden. Die Teilnehmenden bewerteten die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als wichtigstes Behandlungsziel unmittelbar nach dem Gesamtüberleben [24]. Die Erkenntnisse der genannten Studien verdeutlichen die Relevanz des progressionsfreien Überlebens für das Wohlergehen der Patient*innen insbesondere im Hinblick auf die Lebensqualität – ein Parameter, der auch vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt ist [19].

Nach Ansicht der EMA wird eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als klinisch relevant erachtet, sofern der beobachtete Effekt ausreichend groß ist und eine Beeinträchtigung anderer wichtiger Endpunkte ausgeschlossen werden kann. Die EMA begründet ihre Position mit der Annahme, dass ein dokumentierter Krankheitsprogress mit dem späteren Auftreten oder der Verschlechterung von Symptomen, einer Abnahme der Lebensqualität und der Notwendigkeit weiterer Behandlungen verbunden ist, die im Allgemeinen mit einer geringeren Wirksamkeit und höheren Toxizität einhergehen [20]. Dies ist vor allem im Hinblick auf nachfolgende Chemotherapien von großer Bedeutung, da die Umstellung auf eine Chemotherapie mit einer schlechteren Prognose einhergeht [25], und eine Zunahme therapiebedingter Nebenwirkungen mit sich zieht (siehe auch den nachfolgenden Abschnitt zur Zeit bis zur Chemotherapie (TTC)).

Darüber hinaus sehen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im progressionsfreien Überleben einen sinnvollen Endpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit von Interventionen mit palliativer Zielsetzung, welcher gemeinsam mit dem

Gesamtüberleben betrachtet und interpretiert werden sollte. Ein wesentlicher Vorteil des progressionsfreien Überlebens besteht in der geringeren Beeinflussbarkeit dieses Endpunkts durch Folgetherapien oder Cross-over, welche die Erhebung aussagekräftiger Daten zum Gesamtüberleben erschweren [26, 27].

Operationalisierung

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt der folgenden Ereignisse: Dokumentierte Progression der Erkrankung (RECIST Version 1.1) gemäß der Bewertung durch ein verblindetes IRC oder Tod aus jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob die Patient*innen die randomisierte Behandlung abbrachen (d. h. Datum der Progression oder des Todes [je nachdem, was früher eintrat] oder der Zensurierung – Datum der Randomisierung+1). Patient*innen, die vor der Krankheitsprogression (PD) eine neue systemische Krebstherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung vor Beginn der neuen systemischen Krebstherapie zensuriert. Patient*innen ohne dokumentierte Progression oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung zensuriert. Patient*innen ohne jegliche Tumorbeurteilung nach Baseline wurden am Tag der Randomisierung (d. h. Tag 1) zensuriert; starb der oder die Patient*in jedoch innerhalb von zwei Visiten nach Baseline ohne jegliche Tumorbeurteilung nach Baseline, wurde dies als ein Ereignis gezählt.

Die Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 02.09.2022 für die ITT-Population der Teilpopulation A1 anhand von Ereigniszeit- und Landmark-Analysen. Die Auswertung zu den Landmark-Analysen befindet sich in Anhang 4-G.

Validität

Die Beurteilung der Krankheitsprogression anhand der RECIST-Bewertung entspricht dem internationalen Standard und wurde in prospektiven Studien validiert [20, 28, 29]. Die Objektivität der Analyse wird zudem mittels Auswertung durch ein verblindetes IRC gewährleistet. Die Validität des Endpunkts progressionsfreies Überleben wird daher als gegeben betrachtet.

4.2.5.2.4.2.2 Zeit bis zur Chemotherapie (TTC)

Patientenrelevanz

Für Patient*innen mit positivem ER-Status ist die endokrine Therapie in Kombination mit einem CDK 4/6-Inhibitor in der Erst- und ggf. Zweitlinie die bevorzugte Behandlungsoption (siehe auch Modul 3A) [4, 30, 31]. Für endokrinsensitive Patient*innen kann eine weitere endokrine Therapie auch in späteren Therapielinien, welche bisher nicht im metastasierten Stadium zum Einsatz kamen, als Option infrage kommen, um die Zeit bis zur Chemotherapie hinauszuzögern. Endokrinresistente Patient*innen im Anwendungsgebiet sollten ab der Drittlinie eine Chemotherapie angeboten bekommen, wenn zielgerichtete Therapien bereits zum Einsatz kamen oder sich als nicht wirksam zeigten [31].

Die Umstellung auf eine Chemotherapie in diesem späten Stadium der Tumorerkrankung ist Ausdruck des Fortschreitens der Erkrankung, welches bekanntermaßen mit einer schlechteren

Prognose einhergeht [25]. Darüber hinaus bedeutet eine Behandlung mit einer zytotoxischen, intravenösen Chemotherapie in der Regel auch eine Zunahme therapiebedingter, bekannter und relevanter Nebenwirkungen [32]. Dementsprechend ergab eine Querschnittsstudie, dass sowohl der allgemeine Gesundheitszustand als auch die patientenberichtete Symptomatik unter Chemotherapie im Vergleich zu anderen Behandlungen signifikant schlechter ausfällt [33]. Darüber hinaus ist eine Chemotherapie für Brustkrebspatient*innen in größerem Ausmaß als andere Therapieoptionen mit Angst vor der Behandlung verbunden [34]. Die Zeit bis zur Chemotherapie ist somit für Patient*innen von unmittelbarer Relevanz. Auch aus Sicht des G-BA ist die Verzögerung einer zytotoxischen Chemotherapie für Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die in diesem Krankheitsstadium bisher nur eine endokrine Therapie erhalten haben, von Relevanz [32]. Mit Elacestrant steht den Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet nun eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die dazu beitragen kann, die Zeit bis zur Chemotherapie zu verlängern. Elacestrant trägt somit maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet bei.

Operationalisierung

Die Zeit bis zur Chemotherapie wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Initiierung einer Chemotherapie. Gemäß dem Protokoll der EMERALD-Studie war für diesen Endpunkt eine deskriptive Analyse präspezifiziert. Im Rahmen dieses Dossiers wird die Zeit von der Randomisierung bis zur Initiierung einer Chemotherapie im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse untersucht. Patient*innen, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert oder zum spätesten Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass der oder die Patient*in keine Chemotherapie begonnen hatte, falls der oder die Patient*in nicht verstarb.

Die Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 02.09.2022 für die ITT-Population der Teilpopulation A1 anhand von Ereigniszeitanalysen.

Validität

Die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer Chemotherapie oder dem Tod ist eindeutig und objektiv messbar, weshalb der Endpunkt als valide erachtet wird.

4.2.5.2.4.2.3 Patientenberichtete Endpunkte

4.2.5.2.4.2.3.1 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) (Symptomskalen und -items)

Patientenrelevanz

Mit dem EORTC QLQ-C30 werden verschiedene Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, darunter krankheits- und behandlungsbezogene Symptome (u. a. Fatigue, Übelkeit und Schmerzen) sowie die körperliche und psychosoziale Funktionsfähigkeit von Krebspatient*innen erfasst [35]. Die Bewertung der genannten Parameter erfolgt durch die Patient*innen selbst und ist für diese daher unmittelbar spürbar und somit relevant. Auch aus Sicht des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

(IQWiG) stellen sowohl die Symptomatik, als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität patientenrelevante Endpunkte dar [2, 19].

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die sowohl Symptomskalen und -items als auch Funktionsskalen und die Skala für den globalen Gesundheitsstatus abdecken. Die Patient*innen beantworteten die Fragen der Symptom- bzw. Funktionsskalen und Symptomitems auf einer Skala von 1 bis 4 („überhaupt nicht“, „wenig“, „ziemlich“, „sehr“). Die Fragen bezüglich des globalen Gesundheitsstatus wurden dagegen auf einer Skala von 1 bis 7 (von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“) beantwortet. Der EORTC QLQ-C30 wurde gemäß dem EORTC QLQ-C30 Scoring Manual ausgewertet [36]. Aus den Ergebnissen der Fragen wurde je Skala ein Mittelwert errechnet (Raw Score). Der Raw Score wurde mittels einer linearen Transformation auf eine Skala von 0-100 normiert. Die lineare Transformation wurde so ausgeführt, dass im Ergebnis ein hoher Score auf den Funktionsskalen einer guten Funktion, ein hoher Score auf den Symptomskalen oder -items einer hohen Symptomlast entspricht.

Der Fragebogen wurde zu Tag 1 Zyklus 1, Tag 15 Zyklus 1 sowie an Tag 1 eines jeden weiteren Behandlungszyklus (d. h. alle 28 Tage), zu Behandlungsende und zur Safety Follow-up-Visite (falls diese vor Ort und nicht telefonisch durchgeführt wurde) ausgefüllt. Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben.

Folgende Symptomskalen und -items wurden betrachtet:

- Symptomskalen:
 - Fatigue
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Schmerzen
- Symptomitems:
 - Appetitverlust
 - Diarrhö
 - Dyspnoe
 - Obstipation
 - Insomnie
 - Finanzielle Schwierigkeiten

Die Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 08.07.2022 für die ITT-Population der Teilpopulation A1 anhand von Analysen für stetige Endpunkte sowie Ereigniszeitanalysen. Die Auswertung zu den stetigen Analysen befindet sich in Anhang 4-G.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein etablierter und für Brustkrebspatient*innen validierter Fragebogen [37, 38]. Die im EORTC QLQ-C30 enthaltenen Symptomskalen und -items wurden vom G-BA bereits in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren mit vergleichbarer Indikation als Instrumente zur Erfassung der Symptomatik anerkannt [39-41]. Die Validität der Endpunkte des EORTC QLQ-C30 ist somit gegeben.

4.2.5.2.4.2.3.2 European Quality of Life 5 Dimensionen (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS) (Gesundheitszustand)

Patientenrelevanz

Der EQ-5D ist ein indikationsübergreifendes Instrument zur Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustands anhand einer visuellen Analogskala (VAS), auf der Patient*innen ihren aktuellen Gesundheitsstatus mit Werten zwischen 0 (schlechtest möglicher Gesundheitsstatus) und 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten können [42]. Eine Veränderung des Gesundheitszustands ist für betroffene Patient*innen direkt spürbar und somit von unmittelbarer Relevanz. Auch der G-BA und das IQWiG sehen in der Verbesserung des Gesundheitszustands einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt [2, 19].

Operationalisierung

Der Endpunkt EQ-5D-VAS ist operationalisiert durch eine VAS mit einer Skalenbreite von 0-100 Punkten. Die Patient*innen bewerten ihren empfundenen allgemeinen Gesundheitszustand auf dieser Skala, indem sie eine Markierung an der entsprechenden Stelle setzen: 0 Punkte stehen für den schlechtest möglichen und 100 Punkte für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Der Fragebogen wurde zu Tag 1 Zyklus 1, Tag 15 Zyklus 1 sowie an Tag 1 eines jeden weiteren Behandlungszyklus (d. h. alle 28 Tage), zu Behandlungsende und zur Safety Follow-up-Visite (falls diese vor Ort und nicht telefonisch durchgeführt wurde) ausgefüllt. Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben.

Die Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 08.07.2022 für die ITT-Population der Teilpopulation A1 anhand von Analysen für stetige Endpunkte sowie Ereigniszeitanalysen. Die Auswertung zu den stetigen Analysen befindet sich in Anhang 4-G.

Validität

Der Einsatz der EQ-5D-VAS ist in onkologischen Studien, darunter auch beim Brustkrebs, etabliert und wurde zudem für die deutsche Bevölkerung validiert [42, 43]. Nach Ansicht des IQWiG sind patientenberichtete Endpunkte zur Symptomerfassung geeignet, sofern das eingesetzte Instrument etabliert bzw. validiert ist und ein geeignetes Studiendesign – idealerweise eine RCT – vorliegt [2]. Da diese Kriterien zutreffen, ist die Validität des

Endpunkts gewährleistet. Die EQ-5D-VAS wird vom G-BA und IQWiG regelhaft als Instrument zur Beurteilung der Morbidität herangezogen [44].

4.2.5.2.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.4.3.1 EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)

Patientenrelevanz

Da die Patient*innen in der Zielpopulation in der Regel palliativ behandelt werden, besteht das primäre Therapieziel im Erhalt bzw. in der Verbesserung der Lebensqualität und der Vermeidung von Symptomen durch die Tumorerkrankung oder die Therapie [4]. Wie bereits für den Endpunkt Morbidität beschrieben, erfasst der EORTC QLQ-C30 neben der Symptomatik auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebspatient*innen. Diese wird anhand von fünf Funktionsskalen (körperliche, rollenbezogene, kognitive, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit), sowie einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus durch die Patient*innen selbst beurteilt [35]. Die im QLQ-30 enthaltenen Aspekte der Lebensqualität sind für das Wohlbefinden und das alltägliche Leben der Patient*innen essenziell. Auch Sicht des G-BA und IQWiG ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt [2, 19].

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die sowohl Symptomskalen und -items als auch Funktionsskalen und die Skala für den globalen Gesundheitsstatus abdecken. Die Patient*innen beantworteten die Fragen der Symptom- bzw. Funktionsskalen und Symptomitems auf einer Skala von 1 bis 4 („überhaupt nicht“, „wenig“, „ziemlich“, „sehr“). Die Fragen bezüglich des globalen Gesundheitsstatus wurden dagegen auf einer Skala von 1 bis 7 (von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“) beantwortet. Der EORTC QLQ-C30 wurde gemäß dem EORTC QLQ-C30 Scoring Manual ausgewertet [36]. Aus den Ergebnissen der Fragen wurde je Skala ein Mittelwert errechnet (Raw Score). Der Raw Score wurde mittels einer linearen Transformation auf eine Skala von 0-100 normiert. Die lineare Transformation wurde so ausgeführt, dass im Ergebnis ein hoher Score auf den Funktionsskalen einer guten Funktion, ein hoher Score auf den Symptomskalen oder -items einer hohen Symptomlast entspricht.

Der Fragebogen wurde zu Tag 1 Zyklus 1, Tag 15 Zyklus 1 sowie an Tag 1 eines jeden weiteren Behandlungszyklus (d. h. alle 28 Tage), zu Behandlungsende und zur Safety Follow-up-Visite (falls diese vor Ort und nicht telefonisch durchgeführt wurde) ausgefüllt. Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben.

Folgende Skalen wurden betrachtet:

- Funktionsskalen:

- Physische Funktion
- Rollenfunktion
- Kognitive Funktion
- Emotionale Funktion
- Soziale Funktion
- Globaler Gesundheitsstatus

Die Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 08.07.2022 für die ITT-Population der Teilpopulation A1 anhand von Analysen für stetige Endpunkte sowie Ereigniszeitanalysen. Die Auswertung zu den stetigen Analysen befindet sich in Anhang 4-G.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patient*innen mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasiertem Brustkrebs [37, 38]. Der Einsatz des QLQ-C30 wird auch in der deutschen S3-Leitlinie zur Beurteilung der Lebensqualität bei Brustkrebspatient*innen empfohlen [4].

4.2.5.2.4.4 Sicherheit

Patientenrelevanz

Das Auftreten von UE hat einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient*innen und ist somit für diese von unmittelbarer Relevanz. Darüber hinaus gefährden insbesondere schwere Nebenwirkungen die Therapieadhärenz und damit die Effektivität einer Behandlung [4]. Sowohl der G-BA als auch das IQWiG sehen in der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrads von Nebenwirkungen einen patientenrelevanten Nutzen [2, 19].

Operationalisierung

Die UE wurden im vorliegenden Dossier anhand der Safety-Population ausgewertet, die alle Patient*innen der Zielpopulation umfasst, die in die Studie eingeschlossen waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient*innen wurden entsprechend der zu Zyklus 1 erhaltenen Behandlung ausgewertet. Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem oder einer Patient*in während der Studie, unabhängig davon, ob es einen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation gab. Als UE wurde jegliches neu aufgetretene Ereignis gewertet oder auch Ereignisse, die sich seit der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung entweder in ihrer Schwere oder Häufigkeit verschlechtert haben. Dabei wurde der Zeitraum von der ersten Dosis bis inklusive 30 Tage (Safety-Follow-up) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Verschwinden oder zur Stabilisierung aller behandlungsbedingten UE auf entweder \leq Grad 2 oder zu Baseline oder bis zum Lost-to-follow-up, je nachdem, was länger ist, berücksichtigt. Nach Ablauf von

30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung konnte die Prüffärztin oder der Prüfarzt jederzeit alle schwerwiegenden UE (SUE) melden, von denen sie oder er glaubt, dass sie mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen.

Alle UE wurden gemäß MedDRA Version 23.0 als SOC und PT kodiert und dokumentiert. Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Skala des National Cancer Institute (NCI) in der Version 5.0 bestimmt. Folglich wurde ein UE mit einem CTCAE-Grad von ≥ 3 als schweres UE definiert. SUE wurden definiert als UE, die zum Tode führten, lebensbedrohlich waren, eine stationäre Krankenhauseinweisung notwendig machten, eine Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts notwendig machten, eine dauerhafte Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit hervorriefen oder ein Geburtsdefekt eines Neugeborenen eines oder einer Patient*in waren. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führten, nicht lebensbedrohlich waren und keinen Krankenhausaufenthalt erforderten, konnten dennoch als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie gemäß ärztlicher Beurteilung den oder die Patient*in gefährdeten und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern.

Folgende UE-Kategorien wurden betrachtet:

- UE
 - UE unabhängig vom Schweregrad
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - SUE
 - Behandlungsabbruch aufgrund von UE
- UE differenziert nach MedDRA SOC und PT, wenn Ereignisse bei mindestens 10% (UE) oder 5% (schwere UE und SUE) der Patient*innen in mindestens einem Studienarm auftraten ODER unabhängig vom Schweregrad, wenn bei mindestens 10 Patient*innen Ereignisse auftraten (aggregiert über beide Studienarme) und wenn bei mindestens 1% der Patient*innen Ereignisse in mindestens einem Studienarm auftraten:
 - UE nach SOC und PT
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
 - SUE nach SOC und PT

Es wurden keine UE von speziellem Interesse (UESI) im Studienprotokoll oder im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifiziert. Daher entfällt die in der Dossievorlage geforderte Darstellung der UESI.

Die Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 08.07.2023 für die Safety-Population der Teilpopulation A1 anhand von Ereigniszeitanalysen sowie einer deskriptiven Darstellung der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE. Die deskriptive Auswertung des Endpunkts Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT befindet sich in Anhang 4-G.

Validität

Die Beurteilung der Sicherheit erfolgte in Übereinstimmung mit den Richtlinien für gute klinische Praxis (ICH E6-Guidelines for Good Clinical Practice). Zur Einteilung des Schweregrads wurden die international anerkannten und etablierten CTCAE Version 5.0 herangezogen. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß der MedDRA-Terminologie. Folglich ist die Erfassung der UE als valide anzusehen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird nur eine Studie (EMERALD) dargestellt. Es wird folglich keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden für diese Nutzenbewertung folgende relevanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben werden sogenannte „Landmark“-Analysen zu spezifischen Zeitpunkten berechnet und dargestellt. Diese sind

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

definiert als die Überlebensrate/PFS-Rate (%; Kaplan-Meier-Methode) inkl. [95%-KI] (Brookmeyer-Crowley-Methode mittels linearer Transformation) zu den folgenden Zeitpunkten: 3 Monate, 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate und 24 Monate. Die Auswertung anhand von Landmark-Analysen war für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben präspezifiziert und befinden sich in Anhang 4-G.

Sensitivitätsanalysen für die UE (UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3] und SUE) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse befinden sich in Anhang 4-G. Als erkrankungsbezogene Ereignisse wurden dabei alle Ereignisse der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ eingestuft.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im SAP der Studie EMERALD wurden folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert für die Endpunkte OS, PFS, ORR, DoR und CBR:

- Alter (<65; ≥65 Jahre)
- Alter (<75; ≥75 Jahre)
- Abstammung (kaukasisch, asiatisch, andere)
- Region (Europa; Nord-Amerika; Asien; andere)
- Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) zu Baseline (0; 1)
- Vorbehandlung mit Fulvestrant (ja; nein)
- Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja; nein)
- Messbare Erkrankung zu Baseline (ja; nein)
- Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (1; 2)
- Anzahl vorheriger Chemotherapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (0; 1)

Es wird mit der Darstellung der Subgruppe Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (1; 2) der G-BA-Beratung gefolgt [18].

Auf die Darstellung der Subgruppe Alter mit dem Cut-off-Wert 75 Jahre wird im Rahmen dieses Dossiers verzichtet, da die Subgruppe Alter bereits über den Cut-off-Wert 65 Jahre abgebildet wird. Des Weiteren ist die Subgruppe mit dem Cut-off-Wert 65 Jahre deutlich ausgeglichener als diejenige mit 75 Jahren (>83% der Patient*innen sind jünger als 75 Jahre, <17% der Patient*innen mindestens 75 Jahre). Die Analysen zum Cut-off-Wert 75 Jahre liegen ergänzend in Anhang 4-G ab.

Auf die Darstellung der nicht-präspezifizierten Subgruppe Geschlecht wird verzichtet, da keine Männer in der Teilpopulation A1 vorhanden sind.

Außerdem entfällt die Darstellung der Ergebnisse zur Subgruppe Abstammung aufgrund der Verletzung der Regeln zur Berechnung von Subgruppenanalysen. In der Subgruppenausprägung „Andere“, in welche die Demografie-Charakteristika zur Abstammung amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas, schwarz oder afroamerikanisch, Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner sowie andere eingehen, sind insgesamt nur 8 Patient*innen eingeschlossen. Nähere Informationen sind den Demografie-Parametern in Tabelle 4-12 zu entnehmen.

Angaben zur statistischen Methodik von Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden. Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, sind in Anhang 4-G zu finden. Für die Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EMERALD	Ja	Ja	Laufend	05/2019 – laufend <u>Datenschnitte</u> <ul style="list-style-type: none"> • 06.09.2021 (finaler PFS-Datenschnitt) • 08.07.2022 (FDA Sicherheits-Datenschnitt) • 02.09.2022 (finaler OS-Datenschnitt) 	<ul style="list-style-type: none"> • Elacestrant 400 mg^a QD (oral) • SoC: Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol, Exemestan
a: 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid entsprechen 345 mg reinem Elacestrant. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 06.09.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche für RCT mit Elacestrant wurde am 22.08.2023 auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die für die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane angepassten Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche in den drei Datenbanken ergab insgesamt 66 Treffer. Hiervon wurden 19 Treffer als Duplikate identifiziert. Die verbliebenen 47 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung beurteilt. Auf Basis des Abstract-Screenings konnten 45 Publikationen als nicht relevant eingestuft werden. Zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Diese Publikationen wurden als relevant eingestuft. Es handelt sich um eine Publikation sowie um ein Erratum zur Studie EMERALD [45, 46].

Abbildung 1 zeigt die Auswertung in Form eines Flussdiagramms.

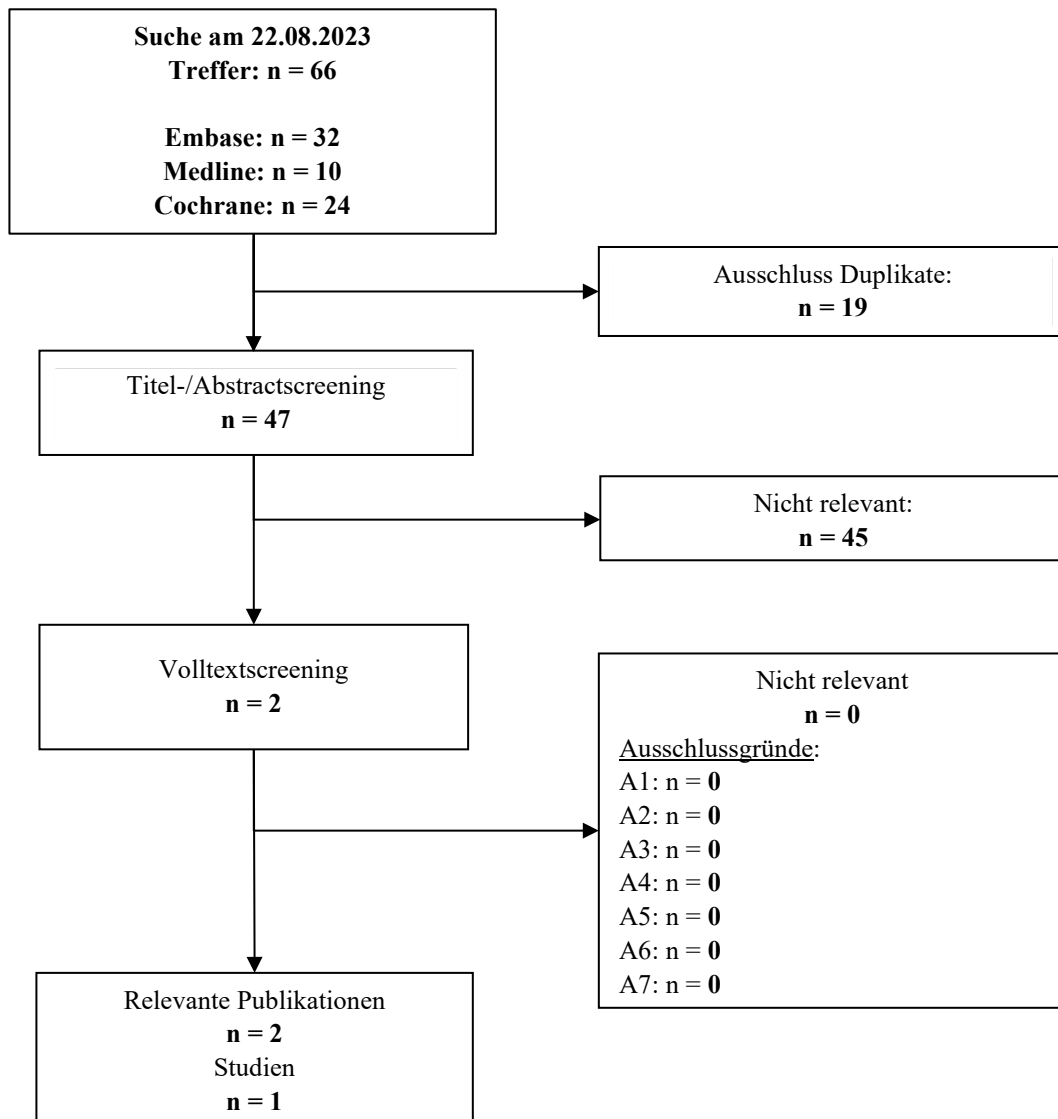


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Am 22.08.2023 wurde die Studienregistersuche in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP, durchgeführt. Anhand von vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) wurden die identifizierten Studien auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Insgesamt konnte eine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden, die Studie EMERALD (siehe Tabelle 4-7). Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EMERALD	Clinicaltrials.gov: NCT03778931 [1] EU-CTR: 2018-002990-24 [47] ICTRP: EUCTR2018-002990-24-FR [48] EUCTR2018-002990-24-GR [49] EUCTR2018-002990-24-AT [50] EUCTR2018-002990-24-BE [51] NCT03778931 [52]	Ja	Ja	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen ist der 22.08.2023

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Internetseite des G-BA wurde am 22.08.2023 nach Einträgen zur Studie EMERALD, die in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche als relevant identifiziert wurde, durchsucht. Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

- EMERALD
- NCT03778931
- RAD1901-308
- 2018-002990-24

Es konnten keine bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen ist der 22.08.2023

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 0 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
EMERALD	Ja	Ja ^e	Ja ^e	Ja [53]	Ja [1, 47-52]	Ja [45, 46, 54]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die Radius Pharmaceuticals Inc. war der Sponsor der Studie EMERALD bis zur Einlizenzierung von Elacestrant (ORSERDU[®]) seitens der Stemline Therapeutics B.V. Zulassungsinhaber für das Produkt Elacestrant (ORSERDU[®]) ist die Stemline Therapeutics B.V.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EMERALD	RCT, international, multizentrisch, randomisiert, offen, aktiv-kontrolliert, Phase III-Studie	<p><u>Studienpopulation:</u> Postmenopausale Frauen sowie Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.</p> <p><u>Zielpopulation:</u> Postmenopausale Frauen sowie Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i>-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie,</p>	<p>Elacestrant (Studienpopulation: N=239; Teilpopulation A1: N=102, Teilpopulation A2: N=0^a)</p> <p>SoC (Studienpopulation: N=239; Teilpopulation A1: N=96, Teilpopulation A2: N=0^a)</p>	<p><u>Screening:</u> 35 Tage <u>Aktive Behandlungsphase:</u> Behandlung bis zur Progression, klinisch relevantes UE, erhebliche Nicht-Einhaltung der Studienvorgaben, Nicht-Einnahme der Studienmedikation für >14 Tage, Behandlungsabbruch im Sinne des besten Interesses der Patient*innen oder Patient*in verweigert die Behandlung</p> <p><u>Follow-up nach Behandlungsende:</u> alle 8 Wochen; Safety Follow-up: 30 Tage nach letzter Dosisgabe</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> 06.09.2021 (finaler PFS-Datenschnitt) 	<p>Durchführung in 150 Prüfzentren weltweit: Europa (Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Irland, Italien, Portugal, Spanien, Vereinigtes Königreich); Nordamerika (Kanada, USA); Asien (Israel, Südkorea); andere (Argentinien, Australien)</p> <p>05/2019 – laufend (voraussichtlich 08/2024)</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS ORR DoR CBR EORTC QLQ-C30 EQ-5D-VAS Sicherheit und Tolerierbarkeit der Studienbehandlung <p>Explorativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> TTC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.		<ul style="list-style-type: none"> • 08.07.2022 (FDA Sicherheits- Datenschnitt) • 02.09.2022 (finaler OS- Datenschnitt) 		
<p>a: In die Zielpopulation wurden Patient*innen ohne <i>ESRI</i>-Mutation ausgeschlossen. Da alle in die Studie EMERALD eingeschlossenen Männer keine <i>ESRI</i>-Mutation aufwiesen, wurden diese ausgeschlossen und damit keine Patienten in die Teilpopulation A2 eingeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Elacestrant	SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
EMERALD	<p>Elacestrant: 400 mg^a QD oral; Dosisreduktion auf ein Minimum von 200 mg möglich nach Reduktionsschema</p>	<p>SoC-Optionen: Eine der folgenden Optionen:</p> <p>Fulvestrant: 500 mg i.m. (Verabreichung in das Gesäß) in Form von zwei 5 mL Injektionen an Tag 1 Zyklus 1 und Tag 15 Zyklus 1, Tag 1 Zyklus 2 sowie Tag 1 eines jeden nachfolgenden 28-Tage- Zyklus</p> <p>Anastrozol: 1 mg QD oral</p> <p>Letrozol: 2,5 mg QD oral</p> <p>Exemestan: 25 mg QD oral</p> <p>Die Prüfärzt*innen sollten eine der verfügbaren SoC- Optionen auswählen, je nachdem, was auf der Grundlage der bisherigen Behandlungsgeschichte des oder der einzelnen Patient*in und des Urteils der Prüfärztin oder des Prüfarztes angemessen war, unter Berücksichtigung spezifischer Richtlinien (genauere Informationen sind den nachfolgenden Vertextungen zu entnehmen).</p> <p>Im Studienprotokoll festgelegte Dosisreduktionen waren ausschließlich unter der</p>	<p>Ein Cross-over von einer Behandlungsgruppe oder Therapie zu einer anderen war während der Teilnahme an der Studie nicht erlaubt.</p> <p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine und höchstens zwei Linien einer endokrinen Therapie für fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem anderen Wirkstoff (z. B. PI3K- Inhibitor) (Studien- Einschlusskriterium 8, Anhang 4-E). • Progression während oder innerhalb von 28 Tagen nach Abschluss einer vorherigen Behandlung mit einem CDK 4/6-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer (dies zählt als eine vorherige endokrine Therapielinie) für fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (Studien-Einschlusskriterium 9, Anhang 4-E). • Erhalt von nicht mehr als einer Linie einer zytotoxischen Chemotherapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium (Studien- Einschlusskriterium 10, Anhang 4- E). <p>Erlaubte Begleitbehandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bisphosphonate und RANKL- Inhibitoren zur Behandlung von Knochenmetastasen, sofern die Patient*innen auf einer stabilen Dosis seit mindestens 3 Monaten vor erster Dosis der Studienmedikation sind. • Lokalisierte palliative Strahlentherapie, sofern keine andere Möglichkeit der Schmerzbehandlung zur Verfügung steht, unter Genehmigung der Prüfärzt*innen. <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonelle Medikamente oder Medikamente mit Beeinflussung des

Studie	Elacestrant	SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		Fulvestrant-Behandlung erlaubt.	<p>Serum Luteinisierendes Hormon, FSH (außer Spironolacton) sowie Estrogen-Östradiolspiegel innerhalb von 14 Tagen (42 Tage bei Fulvestrant) vor der ersten Dosis der Studienmedikation sowie während der Studie. Dies umfasst, ist aber nicht beschränkt auf Medikamente, pflanzliche Heilmittel und/oder Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung von vasomotorischen Hitzewallungen, die auf beliebigem Wege verabreicht werden, einschließlich topischer oder intravaginaler Verabreichung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Krebstherapien oder andere chemotherapeutische Mittel • Chirurgische Tumorresektion, Tumorembolisation und Strahlentherapie sind nicht erlaubt während der Studie. • Elacestrant-Arm: Verzicht auf Medikamente, pflanzliche Präparate, Nahrungsergänzungsmittel und Kräuter oder Lebensmittel, die bekanntermaßen mäßige oder starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A sind. • SoC-Arm, Exemestan: Verzicht auf Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel, die bekanntermaßen starke CYP3A4-Induktoren sind.
<p>a: 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid entsprechen 345 mg reinem Elacestrant. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Teilpopulation A1 – Demografische Charakteristika zu Baseline in der RCT EMERALD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	EMERALD	
	Elacestrant N=102	SoC N=96
Geschlecht, n (%)		
Männlich	0 (0)	0 (0)
Weiblich	102 (100)	96 (100)
Alter, Jahre		
MW (SD)	64,6 (11,12)	64,1 (10,38)
Median	66,0	64,0
Alter (Jahre), n (%)		
≥18-<50	7 (6,9)	8 (8,3)
≥50-<65	42 (41,2)	40 (41,7)
≥65-<75	36 (35,3)	32 (33,3)
≥75	17 (16,7)	16 (16,7)
<65	49 (48,0)	48 (50,0)
≥65	53 (52,0)	48 (50,0)
Abstammung, n (%)		
Fehlend	16	18
Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas	0 (0)	0 (0)
Asiatisch	5 (5,8)	6 (7,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	3 (3,5)	4 (5,1)
Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner	0 (0)	0 (0)
Weiß/kaukasisch	77 (89,5)	68 (87,2)
Andere	1 (1,2)	0 (0)
Ethnie, n (%)		
Hispanoamerikanisch/lateinamerikanisch	9 (8,8)	6 (6,3)
Nicht hispanoamerikanisch/nicht lateinamerikanisch	83 (81,4)	76 (79,2)
Unbekannt	10 (9,8)	14 (14,6)

Merkmal	EMERALD	
	Elacestrant N=102	SoC N=96
Region, n (%)		
Europa	54 (52,9)	43 (44,8)
Nord-Amerika	32 (31,4)	37 (38,5)
Asien	8 (7,8)	14 (14,6)
Andere	8 (7,8)	2 (2,1)
Größe (cm)		
Fehlend	2	1
MW (SD)	161,8 (7,44)	161,0 (6,46)
Gewicht (kg)		
MW (SD)	72,9 (16,42)	73,5 (16,17)
BMI (kg/m²)		
Fehlend	2	1
MW (SD)	27,9 (5,86)	28,4 (5,96)
ECOG-PS, n (%)		
0	59 (57,8)	51 (53,1)
1	43 (42,2)	45 (46,9)
>1	0 (0)	0 (0)
Postmenopausal		
Ja	102 (100)	96 (100)
Nein	0 (0)	0 (0)
Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Teilpopulation A1 – Stratifizierungsfaktoren (gemäß IRT) in der RCT EMERALD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	EMERALD	
	Elacestrant N=102	SoC N=96
ESRI-Mutationsstatus^a, n (%)		
<i>ESRI</i> -mut (Mutation identifiziert)	102 (100)	96 (100)
<i>ESRI</i> -mut-nd (keine Mutation identifiziert)	0 (0)	0 (0)
Vorbehandlung mit Fulvestrant, n (%)		
Ja	28 (27,5)	26 (27,1)
Nein	74 (72,5)	70 (72,9)

Merkmal	EMERALD	
	Elacestrant N=102	SoC N=96
Vorhandensein von viszerale Metastasen^b, n (%)		
Ja	71 (69,6)	66 (68,8)
Nein	31 (30,4)	30 (31,3)
<p>a: Gemäß Beurteilung durch ein Zentrallabor zum Screening b: Viszeral umfasst Lunge, Leber, Gehirn, Pleura und Peritoneum. Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Teilpopulation A1 – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline in der RCT EMERALD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	EMERALD	
	Elacestrant N=102	SoC N=96
Jahre seit initialer Diagnose, n (%)		
MW (SD)	7,8 (6,76)	8,7 (7,23)
Anzahl der Metastasenherde, n (%)		
Fehlend	9 (8,8)	15 (15,6)
0	0 (0)	0 (0)
1	13 (12,7)	16 (16,7)
2	39 (38,2)	30 (31,3)
≥3	41 (40,2)	35 (36,5)
Ergebnis des Estrogen-Rezeptors, n (%)		
Positiv	102 (100)	96 (100)
Negativ	0 (0)	0 (0)
Unbekannt	0 (0)	0 (0)
Ergebnis des Progesteron-Rezeptors, n (%)		
Fehlend	5 (4,9)	6 (6,3)
Positiv	75 (73,5)	74 (77,1)
Negativ	22 (21,6)	15 (15,6)
Unbekannt	0 (0)	1 (1,0)
Interpretation des HER-2-Status nach IHC und ISH^a, n (%)		
Positiv	0 (0)	0 (0)
Negativ	102 (100)	96 (100)

Merkmal	EMERALD	
	Elacestrant N=102	SoC N=96
Vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium, n (%)		
1	64 (62,7)	56 (58,3)
2	38 (37,3)	40 (41,7)
<p>a: Alle Patientinnen wurden zunächst per IHC-Test auf ihren HER-2-Status getestet. Sofern dieser nicht negativ ausfiel, wurde der HER-2-Status über den ISH-Test erneut festgestellt.</p> <p>Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Tabelle 4-15: Behandlungsdauer der Teilpopulation A1 in der RCT EMERALD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	EMERALD	
	Elacestrant N=102	SoC N=96 ^a
Behandlungsdauer (Monate^b)		
Median; Min-Max	2,79; 0,43-24,84	2,76 (Fulvestrant) sowie 2,14 (Aromatasehemmer); 0,03-18,20
Studiendauer (Monate)		
Median; Min-Max	22,00; 0,92-38,77	18,91; 0,53-38,31
Beobachtungsdauer OS (Monate)		
Median; Min-Max	21,08; 0,53-38,31	18,20; 0,03-37,59
Beobachtungsdauer PFS (Monate)		
Median; Min-Max	1,91; 0,03-29,17	1,84; 0,03-16,62
Beobachtungsdauer TTC (Monate)		
Median; Min-Max	6,31; 0,53-38,31	4,58; 0,03-37,59
Beobachtungsdauer EORTC QLQ-C30 (Monate)		
Symptomskalen (Median; Min-Max)		
Fatigue	0,53; 0,03-19,12	0,53; 0,03-9,26
Übelkeit und Erbrechen	0,76; 0,03-22,14	0,49; 0,03-9,26
Schmerzen	0,95; 0,03-24,84	0,95; 0,03-10,15

Merkmal	EMERALD	
	Elacestrant N=102	SoC N=96 ^a
Symptomitems (Median; Min-Max)		
Appetitverlust	0,53; 0,03-22,14	0,49; 0,03-13,57
Diarrhö	0,53; 0,03-8,34	0,53; 0,03-12,06
Dyspnoe	0,49; 0,03-11,99	0,51; 0,03-14,52
Obstipation	0,53; 0,03-26,51	0,53; 0,03-13,57
Insomnie	0,82; 0,03-26,51	0,74; 0,03-13,57
Finanzielle Schwierigkeiten	0,67; 0,03-19,45	0,49; 0,03-13,57
Funktionsskalen (Median; Min-Max)		
Physische Funktion	0,94; 0,03-15,64	0,53; 0,03-10,15
Rollenfunktion	0,95; 0,03-24,84	0,53; 0,03-13,57
Kognitive Funktion	0,95; 0,03-22,14	0,95; 0,03-18,20
Emotionale Funktion	0,97; 0,03-19,12	0,94; 0,03-8,34
Soziale Funktion	0,94; 0,03-24,84	0,53; 0,03-10,15
Globaler Gesundheitsstatus (Median; Min-Max)	0,99; 0,03-19,12	0,53; 0,03-10,25
Beobachtungsdauer EQ-5D-VAS (Monate)		
Median; Min-Max	2,55; 0,03-30,42	1,94; 0,03-23,26
Beobachtungsdauer Sicherheit (Monate)		
Median; Min-Max	0,30; 0,03-14,82	0,43; 0,03-5,65
<p>a: Für die Beobachtungsdauer des Endpunkts Sicherheit ist N=91 im SoC-Arm.</p> <p>b: Für die Umrechnung von Tagen in Monate wurde der Faktor 1 Monat = 30,4375 Tage verwendet.</p> <p>Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Tabelle 4-16: Therapie- und Studienabbrüche der Teilpopulation A1 in der RCT EMERALD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	EMERALD	
	Elacestrant N=102	SoC N=96
Patientinnen mit Abbruch der Studie		
Jegliche Gründe, n (%)	33 (32,4)	43 (44,8)
Ärztliche Entscheidung	1 (1,0)	1 (1,0)
Abbruch auf Wunsch der Patient*innen/Bevollmächtigten	7 (6,9)	8 (8,3)
Protokollabweichungen	0 (0)	1 (1,0)

Merkmal	EMERALD	
	Elacestrant N=102	SoC N=96
Tod	22 (21,6)	33 (34,4)
Lost-to-follow-up	3 (2,9)	0 (0)
Beendigung der Studie durch Sponsor	0 (0)	0 (0)
Patientinnen mit Abbruch der Studienmedikation^a		
Jegliche Gründe, n (%)	91 (89,2)	88 (91,7)
PD: Krankheitsprogression	79 (77,5)	82 (85,4)
Ärztliche Entscheidung	4 (3,9)	3 (3,1)
UE/Laboranomalien/gleichzeitige Erkrankungen, die eine weitere Therapie ausschließen.	4 (3,9)	1 (1,0)
Abbruch auf Wunsch der Patient*innen	4 (3,9)	0 (0)
Protokollabweichungen	0 (0)	1 (1,0)
Nicht zugelassen für die Wiederaufnahme der Studienbehandlung nach einer Unterbrechung von mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen	0 (0)	1 (1,0)
Tod	0 (0)	0 (0)
Lost-to-follow-up	0 (0)	0 (0)
Beendigung der Studie durch Sponsor	0 (0)	0 (0)
<p>a: Angabe des primären Grundes zum Abbruch der Studienmedikation. Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Beschreibung der Studie EMERALD

Studiendesign, Zielpopulation sowie Randomisierung

Die Studie EMERALD ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, mit Elacestrant im Vergleich zu SoC unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan untersucht.

Insgesamt wurden 478 Patient*innen in einem Verhältnis 1:1 in den Elacestrant-Arm oder den SoC-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand folgender Faktoren:

- *ESRI*-Mutationsstatus (*ESRI*-mut [mutiert]; *ESRI*-mut-nd [nicht nachweisbar])
- Vorbehandlung mit Fulvestrant (ja; nein)
- Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja; nein); viszeral umfasst Lunge, Leber, Gehirn, Pleura und Peritoneum

Für das vorliegende Dossier wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Elacestrant hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zVT für die folgende Zielpopulation abgeleitet:

- Postmenopausale Frauen sowie Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESRI*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.

Für das vorliegende Dossier wird der Zusatznutzen gemäß der vom G-BA vergebenen zVT getrennt abgeleitet für die Zielpopulation mit Unterteilung in die folgenden Teilpopulationen:

- Teilpopulation A1: Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESRI*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.
- Teilpopulation A2: Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESRI*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.

Zur genauen Abbildung der zulassungskonformen Teilpopulation A1 wurden folgende Patientengruppen aus der Grundgesamtheit des Studienkollektivs der Studie EMERALD ausgeschlossen:

- Kein Vorliegen einer aktivierenden *ESRI*-Mutation
- Nicht HER2-negative Patientinnen
- Nicht ER-positive Patientinnen
- Patientinnen mit nicht eindeutig dokumentierter bilateraler chirurgischer Oophorektomie und einem Alter unter 60 Jahren bei Studieneintritt
- Patientinnen mit medikamentös induzierter Menopause

- Patientinnen ohne Vorbehandlung mit einem CDK 4/6-Inhibitor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting.

In die für diese Nutzenbewertung relevante Teilpopulation A1 wurden 198 Patientinnen randomisiert (102 Patientinnen in den Elacestrant-Arm und 96 Patientinnen in den SoC-Arm).

In die EMERALD-Studie wurden insgesamt 7 Männer eingeschlossen, 6 Männer wurden in den Elacestrant-Arm randomisiert und ein Patient wurde in den SoC-Arm randomisiert. Keiner dieser Männer wies eine *ESR1*-Mutation auf. Damit liegen für die Teilpopulation A2 keine bewertungsrelevanten Daten vor.

Behandlung

Im Elacestrant-Arm erhielten die Patient*innen 400 mg einmal täglich (QD) oral Elacestrant-Dihydrochlorid (entsprechend 345 mg reines Elacestrant) als Startdosis. Dosisreduktionen auf ein Minimum von 200 mg Elacestrant-Dihydrochlorid (entsprechend 172 mg reines Elacestrant) waren erlaubt gemäß Reduktionsschema (erste Dosisreduktion auf 300 mg QD, entsprechend 258 mg reines Elacestrant, zweite Dosisreduktion auf 200 mg QD). Im Folgenden wird nicht mehr zwischen Elacestrant-Dihydrochlorid und reinem Elacestrant unterschieden, sondern von Elacestrant gesprochen, womit das Elacestrant-Dihydrochlorid gemeint ist.

Im SoC-Arm erhielten die Patient*innen eine der folgenden Optionen:

- Fulvestrant: 500 mg intramuskulär (i.m.) (Verabreichung in das Gesäß) in Form von zwei 5 mL Injektionen an Tag 1 Zyklus 1 und Tag 15 Zyklus 1, Tag 1 Zyklus 2 sowie Tag 1 eines jeden nachfolgenden 28-Tage-Zyklus
- Anastrozol: 1 mg QD oral
- Letrozol: 2,5 mg QD oral
- Exemestan: 25 mg QD oral

Im Studienprotokoll festgelegte Dosisreduktionen waren ausschließlich unter der Behandlung mit Fulvestrant bei Patient*innen mit Entwicklung einer mäßigen Leberschädigung, die nicht auf das Studienmedikament oder die Krankheitsprogression selbst zurückzuführen ist, erlaubt. Die Fulvestrant-Dosierung sollte dann auf 250 mg reduziert werden.

Unter der Behandlung mit Anastrozol, Letrozol oder Exemestan waren Dosisreduktionen nicht gestattet.

Die Prüfärzt*innen sollten eine der verfügbaren SoC-Optionen auswählen, je nachdem, was auf der Grundlage der bisherigen Behandlungsgeschichte des oder der einzelnen Patient*in und des Urteils der Prüfärztin oder des Prüfärztes angemessen war, unter Berücksichtigung der folgenden allgemeinen Richtlinien:

- Patient*innen, die zuvor nicht mit Fulvestrant behandelt wurden, sollten mit Fulvestrant behandelt werden (es sei denn, es lag eine bekannte Kontraindikation vor).
- Patient*innen, die unter der Behandlung mit Fulvestrant eine Progression aufwiesen, sollten mit einem Aromatasehemmer behandelt werden.
- Die Auswahl eines Aromatasehemmers sollte auf der Grundlage der vorherigen Aromatasehemmertherapie und aller bekannten Kontraindikationen basieren. Für Patient*innen, die eine Progression unter der Behandlung mit einem nicht-steroidalem Aromatasehemmers (Anastrozol oder Letrozol) hatten, aber nicht mit Exemestan behandelt wurden, war Exemestan die bevorzugte Therapieoption. Für Patient*innen, die unter der Therapie mit Exemestan eine Progression hatten, aber nicht mit nicht-steroidalen Aromatasehemmern behandelt wurden, war ein nicht-steroidaler Aromatasehemmer die bevorzugte Therapieoption.
- Bei der Festlegung der am besten geeigneten SoC-Therapie sollten Kontraindikationen beachtet werden: Bekannte Hypersensibilität gegen eine der SoC-Optionen oder deren Hilfsstoffe; therapeutische Antikoagulationstherapie oder Blutungsstörung, die eine Behandlung mit Fulvestrant ausschließt.

Ein Cross-over von einer Behandlungsgruppe oder Therapie zu einer anderen war während der Teilnahme an der Studie nicht erlaubt. Die Behandlung der Patient*innen erfolgte bis zum Tod, zur Progression, bis zum Auftreten eines klinisch relevanten UE, bis zur erheblichen Nicht-Einhaltung der Studienvorgaben, bis zur Nicht-Einnahme der Studienmedikation für mindestens 14 Tage, bis zum Behandlungsabbruch im Sinne des besten Interesses der Patient*innen oder bis der oder die Patient*in die Behandlung verweigert.

Studiendauer und Datenschnitte

Zum Zeitpunkt der Einreichung lagen drei verfügbare Datenschnitte vor:

- 06.09.2021 (finaler PFS-Datenschnitt)
- 08.07.2022 (FDA-Sicherheits-Datenschnitt)
- 02.09.2022 (finaler OS-Datenschnitt)

Entsprechend beruht die Darstellung der Ergebnisse auf dem letzten verfügbaren Datenschnitt der jeweils verfügbaren Ergebnisse. Für die Behandlungs- und Studiendauer sowie die Endpunkte zur Mortalität und Morbidität (ohne PRO) ist dies der 02.09.2022. Die Ergebnisse der PRO in Morbidität und Lebensqualität sowie zur Sicherheit basieren auf dem Datenschnitt vom 08.07.2022. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse nicht wesentlich vom Zeitpunkt des Datenschnittes abhängen.

Die Studie begann im Mai 2019 und läuft zum aktuellen Zeitpunkt noch. Das voraussichtliche Studienende ist im August 2024. Die Behandlungsdauer ist Tabelle 4-15 zu entnehmen: Demnach lag die Behandlungsdauer im Elacestrant-Arm im Median bei 2,79 Monaten (Min-Max: 0,43-24,84 Monate) und im SoC-Arm bei 2,76 Monaten (Fulvestrant) sowie 2,14 Monaten (Aromatasehemmer; Min-Max: 0,03-18,20 Monate).

Patientencharakteristika

Zu Baseline wurden sowohl demografische (Tabelle 4-12) als auch krankheitsspezifische Charakteristika (Tabelle 4-14) sowie die Stratifizierungsparameter (Tabelle 4-13) der Patient*innen erhoben. Es zeigen sich nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Teilpopulation A1. Das Alter der Patientinnen war zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen und lag im Schnitt bei 64,6 Jahre im Elacestrant-Arm und bei 64,1 Jahre im SoC-Arm. Die Patientinnen waren größtenteils kaukasischer Abstammung (89,5% bzw. 87,2%) und aus Europa stammend (52,9% bzw. 44,8%). Der Body Mass Index (BMI) lag im Mittel bei 27,9 kg/m² im Elacestrant-Arm und bei 28,4 kg/m² im SoC-Arm und die meisten Patientinnen wiesen eine ECOG-PS von 0 auf (57,8% bzw. 53,1%). Alle Patientinnen waren postmenopausal und hatten eine nachgewiesene *ESR1*-Mutation. Die meisten Patientinnen hatten keine Vorbehandlung mit Fulvestrant (72,5% bzw. 72,9%) Zudem hatte ein Großteil der Patientinnen viszerale Metastasen (69,6% bzw. 68,8%), wovon die meisten mindestens drei Metastasenherde hatten (40,2% bzw. 36,5%). Im Schnitt waren seit initialer Diagnose bei Patientinnen im Elacestrant-Arm 7,8 Jahre und im SoC-Arm 8,7 Jahre vergangen. Alle Patientinnen hatten einen Estrogen-Rezeptor positiven Brustkrebs und die Mehrheit der Patientinnen hatten einen Progesteron-Rezeptor positiven Brustkrebs (73,5% bzw. 77,1%). Der HER-2-Status war bei allen Patientinnen in beiden Behandlungsarmen negativ. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen hatte eine (62,7% bzw. 58,3%), die anderen Patientinnen (37,3% bzw. 41,7%), hatten zwei vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen oder metastasierten Setting.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Studie EMERALD sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studienpopulation entspricht hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland. Im Folgenden wird auf einzelne demografische Charakteristika der Studien- bzw. Teilpopulation A1 eingegangen.

In Deutschland sind Männer nur sehr selten von Brustkrebs betroffen. Im Jahr 2019 lag der Anteil männlicher Neuerkrankungen an Brustkrebs mit 760 Fällen von insgesamt 71.375 Fällen bei 1,1% [55]. Der Anteil an Männern in der Studie EMERALD belief sich insgesamt auf 1,5%. Damit spiegelt der geringe Anteil an Männern in der Studie EMERALD die Versorgungsrealität in Deutschland wider.

Im Weiteren wird nur auf die Charakterisierung der Teilpopulation A1 eingegangen.

Das Alter von Brustkrebspatientinnen in Deutschland liegt bei der Diagnose im Median bei 64 Jahren [56]. Das mediane Alter von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs in

Deutschland beträgt einer Auswertung der AGO zufolge 62 Jahre [57]. Das mediane Alter der Teilpopulation A1 liegt in der EMERALD-Studie im Bereich von 64-66 Jahren und ist somit für Deutschland repräsentativ.

Der Großteil der Teilpopulation A1 war kaukasischer Abstammung (87-90%) oder hatte eine nicht-hispanoamerikanische/nicht-lateinamerikanische Ethnie (79-81%). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch den großen Anteil an Patientinnen aus Europa bzw. aus Ländern mit einem vergleichbar hohen Versorgungsstandard gegeben.

Der mittlere BMI lag in der Teilpopulation A1 bei ca. 28 kg/m² und liegt damit etwas über dem mittleren BMI der deutschen Bevölkerung (insgesamt: 26,0 kg/m²; Frauen: 25,2 kg/m²) [58]. In einer Auswertung des in Deutschland ansässigen PRAEGNANT-Registers zu 379 HR-positiven/HER2-negativen Patient*innen lag der BMI in den verschiedenen Behandlungsgruppen zwischen 25,9 und 26,6 kg/m² [59]. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die dargestellte Teilpopulation A1 die demografischen Charakteristika der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext adäquat abbildet.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika liegen kaum Daten für die Zielpopulation in Deutschland vor. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch die krankheitsspezifischen Charakteristika der Teilpopulation A1 im Wesentlichen denen der Patientinnen in Deutschland entsprechen.

Auch die Behandlung im Vergleichsarm entspricht der deutschen Versorgungsrealität. Die im Vergleichsarm der Studie EMERALD verabreichten Therapien decken die als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen sehr gut ab. Gemäß Zulassung müssen die Patient*innen vor der Behandlung mit Elacestrant mindestens eine endokrine Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, erhalten haben.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die EMERALD-Studie die Zielpopulation in Deutschland ausreichend repräsentiert und alle Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EMERALD	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie EMERALD wurde die stratifizierte Randomisierung durch ein Interactive Randomization Technology (IRT)-System durchgeführt. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 zu den Studienarmen Elacestrant und SoC zugeordnet. Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung auf Studienebene für die gesamte Studienpopulation waren der *ESR1*-Mutationsstatus (*ESR1*-mut; *ESR1*-mut-nd), vorangegangene Behandlung mit Fulvestrant (ja; nein) sowie Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja; nein).

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weder Patient*innen noch Prüfärzt*innen waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet. Eine Verblindung hätte eine unnötige Belastung der Patient*innen im Elacestrant-Arm und im SoC-Arm (Patient*innen, die nicht Fulvestrant erhielten) durch zusätzliche i.m.-Verabreichung (inkl. daraus resultierender potenzieller Nebenwirkungen) bedeutet. Um jedoch Verzerrungen bei der Durchführung der Studie zu minimieren, wurde das Personal, welches die statistischen Analysen durchführte, bis zum Zeitpunkt der Schließung der Datenbank für die Behandlungszuweisung verblindet. Mitarbeitende von Clinical Research Organisationen (CRO) und spezifische Mitarbeitende des Sponsors waren nicht auf individueller Patientenebene verblindet, wurden aber bis zur Schließung der Datenbank auf Ebene der aggregierten Daten verblindet. Zudem beurteilte ein verblindetes, unabhängiges IRC die radiologischen Aufnahmen und klinische Informationen, die während der Studie gesammelt wurden, um die im Protokoll definierten Endpunkte zum Ansprechen und zur Progression zu bestimmen. Zudem wurden die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit (progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben) in festgelegten Abständen von einem unabhängigen Independent Data Monitoring Committee (IDMC) überprüft. Da die Bewertung der Endpunkte PFS, ORR, DoR sowie CBR basierend auf einer verblindeten IRC-Bewertung zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte, sowie eine objektive Beurteilung des Endpunkts Gesamtüberleben möglich ist, wird im Folgenden eine potenzielle Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit für jeden Endpunkt separat dargestellt, da die Endpunkte nicht in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign betroffen sind. Auf Studienebene hat das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Es wurden keine sonstigen Aspekte hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene identifiziert.

Die Studie EMERALD hat folglich ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	TTC	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items)	EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand)	EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)	Sicherheit
EMERALD	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen

durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
EMERALD	<p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob die Patient*innen die randomisierte Behandlung abbrechen oder eine andere Krebstherapie erhalten (d. h. Datum des Todes oder der Zensurierung – Datum der Randomisierung +1). Patient*innen, von denen nicht bekannt war, dass sie zum Zeitpunkt der Analyse gestorben sind, wurden auf der Grundlage des letzten aufgezeichneten Datums zensiert, an dem sie bekanntermaßen am Leben waren. Das letzte bekannte Überlebensdatum ist das Datum, an dem der oder die Patient*in das letzte Mal gemäß eCRF als lebendig bestätigt wurde.</p> <p>Basierend auf dem Datenschnitt vom 02.09.2022 wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben folgende Auswertungen nach Studienarm (Elacestrant und SoC, ITT-Population der Teilpopulation A1) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Patientinnen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, N, • Anzahl und Anteil an Patientinnen mit Ereignis (Tod aus jeglicher Ursache), n (%), • Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI], • HR [95%-KI] und zweiseitiger p-Wert, • Kaplan-Meier-Kurven inklusive Patientinnen unter Risiko im Zeitverlauf. <p>Ergänzend wurden Landmark-Analysen für das OS berechnet und zu den folgenden Zeitpunkten 3 Monate, 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate und 24 Monate die Überlebensrate berichtet. Die Analyseergebnisse sind Anhang 4-G zu entnehmen.</p>
<p>Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMERALD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Das Gesamtüberleben war in der Studie EMERALD sekundärer Endpunkt für den Vergleich der Behandlungsgruppen in der *ESRI*-mut Population und in der Gesamtpopulation. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei dem Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt, bei dem die Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache ausgewertet wird. Da die Feststellung eines Todesfalls unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie EMERALD zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt OS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
OS	102	52 (51,0)	25,30 [20,53; 31,93]	96	50 (52,1)	24,28 [16,85; 32,62]	0,91 [0,61; 1,35]	0,6250
Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Zum vorgelegten Datenschnitt war die mediane Überlebenszeit im Elacestrant-Arm länger als im SoC-Arm (Elacestrant vs. SoC: 25,30 Monate zu 24,28 Monate). Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer Vorteil im Elacestrant-Arm gegenüber dem SoC-Arm (51,0% zu 52,1%). Dieser Effekt ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,91 [0,61; 1,35]; 0,6250).

Im Rahmen der Subgruppenanalysen zeigt sich jedoch für Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Elacestrant (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,48 [0,26; 0,85]; 0,0112). Die mediane Überlebenszeit im Elacestrant-Arm beträgt für diese Subgruppe 28,71 Monate und für Patientinnen im SoC-Arm lediglich 15,64 Monate. Nahezu verdoppelt sich damit für Patientinnen im Elacestrant-Arm die Überlebenszeit mit einer Erhöhung um 13 Monate. Die entsprechenden Analysen sind dem Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1 zu entnehmen.

Ergänzend zur Ereigniszeitanalyse wurden Landmark-Analysen für das Gesamtüberleben berechnet, welche in Anhang 4-G zu finden sind. Die Ergebnisse der Landmark-Analyse unterstützen die dargestellten Ergebnisse.

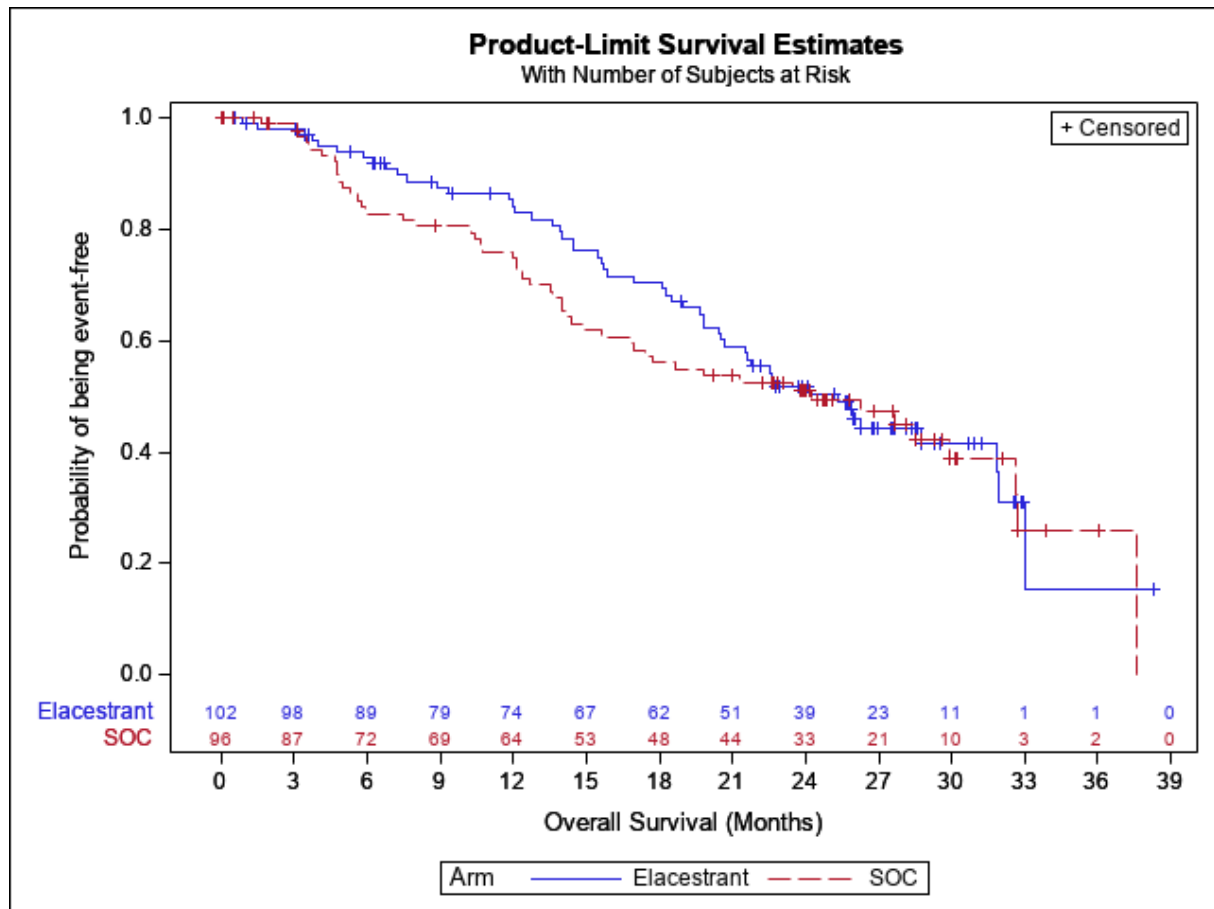


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird nur eine Studie (EMERALD) dargestellt. Es wird folglich keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-22: Operationalisierung für progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
EMERALD	<p>Der Endpunkt progressionsfreies Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMERALD dar und wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt der folgenden Ereignisse: Dokumentierte Progression der Erkrankung (RECIST v1.1) gemäß der Bewertung durch ein verblindetes IRC oder Tod aus jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob die Patient*innen die randomisierte Behandlung abbrachen (d. h. Datum der Progression oder des Todes [je nachdem, was früher eintrat] oder der Zensurierung – Datum der Randomisierung +1). Patient*innen, die vor der Krankheitsprogression eine neue systemische Krebstherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung vor Beginn der neuen systemischen Krebstherapie zensuriert. Patient*innen ohne dokumentierte Progression oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung zensuriert. Patient*innen ohne jegliche Tumorbeurteilung nach Baseline wurden am Tag der Randomisierung (d. h. Tag 1) zensuriert; starb der oder die Patient*in jedoch innerhalb von 2 Visiten nach Baseline ohne jegliche Tumorbeurteilung nach Baseline, wurde dies als ein Ereignis gezählt.</p> <p>Basierend auf dem Datenschnitt vom 02.09.2022 wurden für den Endpunkt progressionsfreies Überleben folgende Auswertungen nach Studienarm (Elacestrant und SoC, ITT-Population der Teilpopulation A1) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Patientinnen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, N, • Anzahl und Anteil an Patientinnen mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%), • Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI], • HR [95%-KI] und zweiseitiger p-Wert, • Kaplan-Meier-Kurven inklusive Patientinnen unter Risiko im Zeitverlauf. <p>Ergänzend wurden Landmark-Analysen für das PFS berechnet und zu den folgenden Zeitpunkten 3 Monate, 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate und 24 Monate die PFS-Rate berichtet. Die Analyseergebnisse sind Anhang 4-G zu entnehmen.</p>
<p>Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMERALD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie EMERALD primärer Endpunkt für den Vergleich der Behandlungsgruppen in der *ESRI*-mut Population und in der Gesamtpopulation. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei dem Endpunkt progressionsfreies Überleben handelt es sich um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt, bei dem die Zeit bis zur dokumentierten Progression der Erkrankung (RECIST v1.1) gemäß der Bewertung durch ein verblindetes IRC oder Tod aus jeglicher Ursache ausgewertet wird. Da die Feststellung dieser beiden Ereignisse unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie EMERALD zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Endpunkts progressionsfreies Überleben wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
PFS	102	57 (55,9)	3,75 [2,10; 8,61]	96	68 (70,8)	1,87 [1,84; 2,14]	0,55 [0,38; 0,79]	0,0012
<p>Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Zum vorliegenden Datenschnitt war die mediane Zeit des progressionsfreien Überlebens im Elacestrant-Arm länger als im SoC-Arm (Elacestrant vs. SoC: 3,75 Monate zu 1,87 Monate), damit kommt es zu einer klinisch bedeutsamen Verdopplung der Zeit des progressionsfreien Überlebens für Patientinnen unter Elacestrant-Behandlung gegenüber jenen im SoC-Arm. Hinsichtlich des Endpunkts progressionsfreies Überleben zeigt sich anhand der Ereignisraten ein numerischer Vorteil im Elacestrant-Arm gegenüber dem SoC-Arm (Elacestrant-Arm vs. SoC-Arm: 55,9% vs. 70,8%). Dieser Effekt stellt einen statistisch signifikanten Vorteil dar (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,55 [0,38; 0,79]; 0,0012).

Ergänzend zur Ereigniszeitanalyse wurden Landmark-Analysen für das progressionsfreie Überleben berechnet, welche in Anhang 4-G zu finden sind. Die Ergebnisse der Landmark-Analyse unterstützen die dargestellten Ergebnisse.

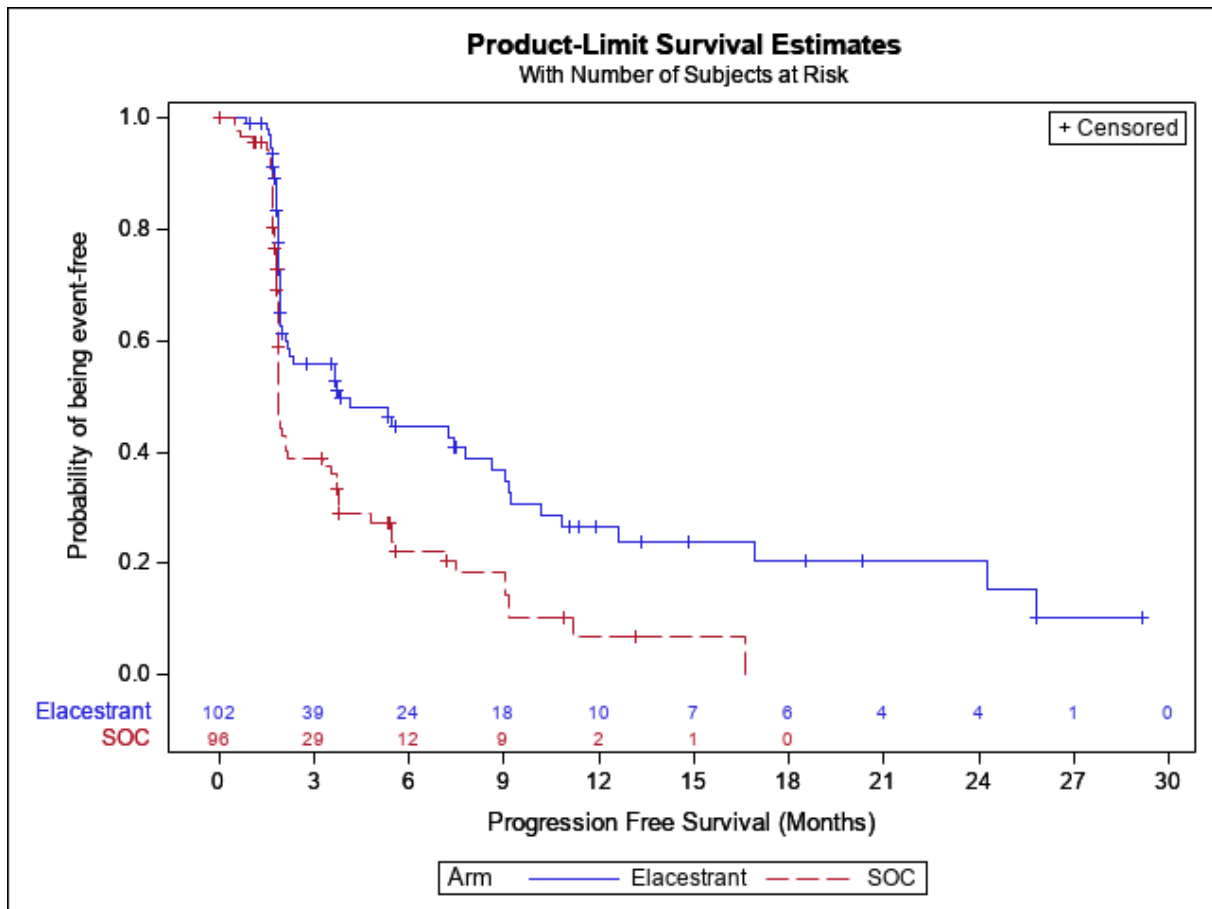


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird nur eine Studie (EMERALD) dargestellt. Es wird folglich keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur Chemotherapie (TTC)

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Zeit bis zur Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
EMERALD	<p>Die Zeit bis zur Chemotherapie wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Initiierung einer Chemotherapie. Der Endpunkt war ein explorativer Endpunkt der EMERALD-Studie, aus diesem Grund war eine deskriptive Analyse präspezifiziert. Im Rahmen dieses Dossiers wird die Zeit von der Randomisierung bis zur Initiierung einer Chemotherapie im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse untersucht. Patient*innen, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert oder zum spätesten Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass der oder die Patient*in keine Chemotherapie begonnen hatte, falls der oder die Patient*in nicht verstarb.</p> <p>Basierend auf dem Datenschnitt vom 02.09.2022 wurden für den Endpunkt Zeit bis zur Chemotherapie folgende Auswertungen nach Studienarm (Elacestrant und SoC, ITT-Population der Teilpopulation A1) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Patientinnen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, N, • Anzahl und Anteil an Patientinnen mit Ereignis (Initiierung einer Chemotherapie), n (%), • Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI], • HR [95%-KI] und zweiseitiger p-Wert, • Kaplan-Meier-Kurven inklusive Patientinnen unter Risiko im Zeitverlauf.
<p>Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMERALD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei dem Endpunkt Zeit bis zur Chemotherapie handelt es sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt, bei dem der Beginn und die Erforderlichkeit einer Chemotherapie nach der Studienintervention ausgewertet wurde. Da die Feststellung dieses Ereignisses unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie EMERALD zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zur Chemotherapie wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Chemotherapie als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt TTC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Zeit bis zur Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
TTC	102	51 (50,0)	19,55 [6,11; n. b.]	96	51 (53,1)	6,01 [3,88; 11,99]	0,80 [0,54; 1,18]	0,2530
Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Zum vorliegenden Datenschnitt war die mediane Zeit bis zur Chemotherapie im Elacestrant-Arm deutlich länger als im SoC-Arm (Elacestrant vs. SoC: 19,55 Monate zu 6,01 Monate), d. h. Patientinnen, die mit Elacestrant behandelt werden, müssen erst deutlich später eine Chemotherapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen und Lebensqualitätsverlusten erhalten. Die mediane Zeit bis zur Chemotherapie ist für Patientinnen im Elacestrant-Arm etwa dreimal so lange gegenüber den Patientinnen des SoC-Arms – somit klinisch wesentlich bedeutsam. Hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur Chemotherapie zeigt sich zwar kein statistisch signifikanter (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,80 [0,54; 1,18]; 0,2530), aber anhand der

Ereignisraten ein numerischer Vorteil im Elacestrant-Arm gegenüber dem SoC-Arm (Elacestrant-Arm vs. SoC-Arm: 50,0% vs. 53,1%).

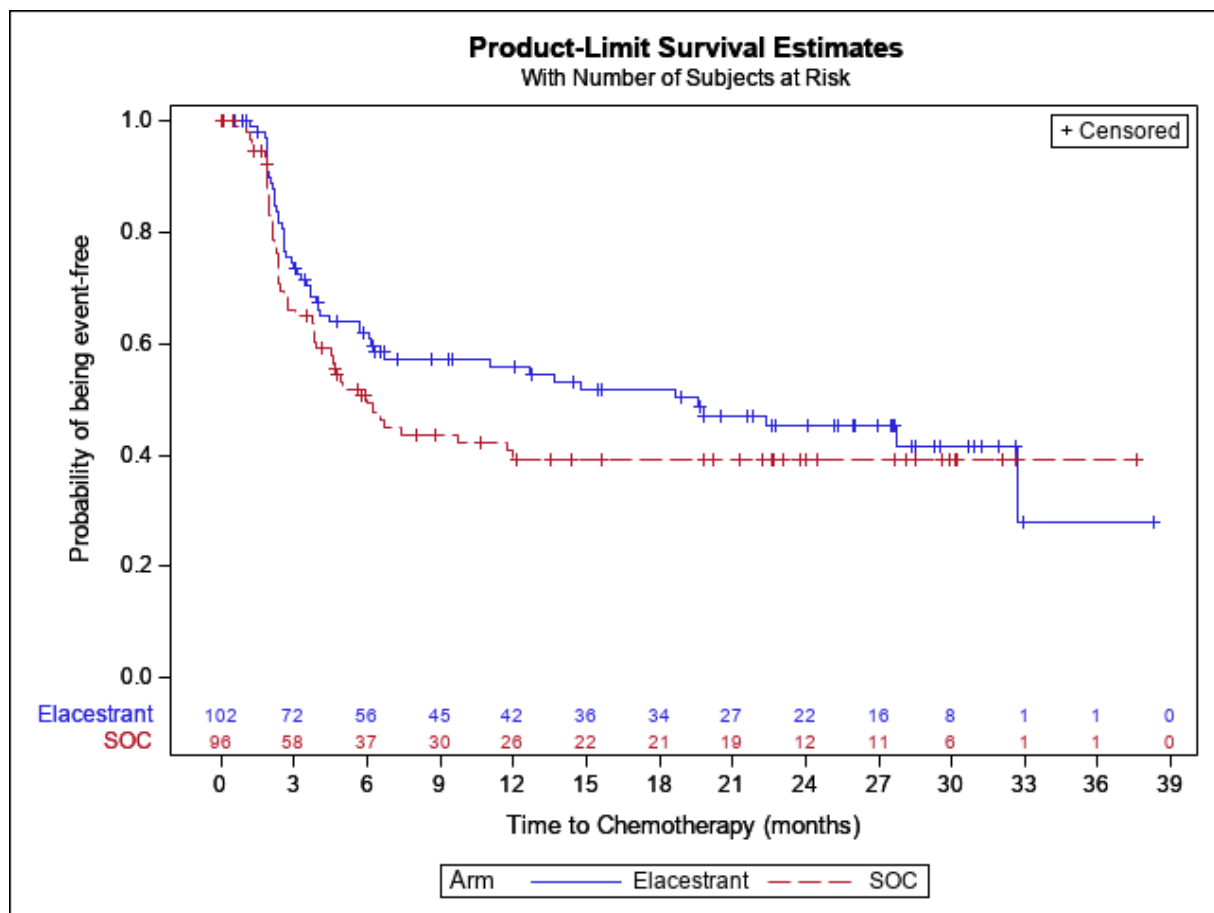


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Chemotherapie (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird nur eine Studie (EMERALD) dargestellt. Es wird folglich keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.3 Patientenberichtete Endpunkte (PRO)

4.3.1.3.1.2.3.1 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items)

Tabelle 4-28: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items)

Studie	Operationalisierung
EMERALD	<p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die sowohl Symptomskalen und -items als auch Funktionsskalen und die Skala für den globalen Gesundheitsstatus abdecken. Die Patient*innen beantworteten die Fragen der Symptom- bzw. Funktionsskalen und Symptomitems auf einer Skala von 1 bis 4 („überhaupt nicht“, „wenig“, „ziemlich“, „sehr“). Die Fragen bezüglich des globalen Gesundheitsstatus wurden dagegen auf einer Skala von 1 bis 7 (von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“) beantwortet. Der EORTC QLQ-C30 wurde gemäß dem EORTC QLQ-C30 Scoring Manual ausgewertet [36]. Aus den Ergebnissen der Fragen wurde je Skala ein Mittelwert errechnet (Raw Score). Der Raw Score wurde mittels einer linearen Transformation auf eine Skala von 0-100 normiert. Die lineare Transformation wurde so ausgeführt, dass im Ergebnis ein hoher Score auf den Funktionsskalen einer guten Funktion, ein hoher Score auf den Symptomskalen oder -items einer hohen Symptomlast entspricht.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu Tag 1 Zyklus 1, Tag 15 Zyklus 1 sowie an Tag 1 eines jeden weiteren Behandlungszyklus (d. h. alle 28 Tage), zu Behandlungsende und zur Safety Follow-up-Visite (falls diese vor Ort und nicht telefonisch durchgeführt wurde) ausgefüllt. Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben.</p> <p>Folgende Symptomskalen und -items wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomskalen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue, ○ Übelkeit und Erbrechen, ○ Schmerzen, • Symptomitems: <ul style="list-style-type: none"> ○ Appetitverlust, ○ Diarrhö, ○ Dyspnoe, ○ Obstipation, ○ Insomnie, ○ Finanzielle Schwierigkeiten. <p>Basierend auf dem Datenschnitt vom 08.07.2022 wurden für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) folgende Auswertungen nach Studienarm (Elacestrant und SoC, ITT-Population der Teilpopulation A1) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquote <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patientinnen pro Zeitpunkt, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (d. h. lebende Patientinnen, Patientinnen ohne Lost-to-follow-up etc.), N ○ Anzahl und Anteil an Patientinnen pro Zeitpunkt mit tatsächlich ausgefülltem Fragebogen, n (%) • Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung je Skala bzw. Item (d. h. Zunahme der Symptomskalen und -items des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline). Patientinnen, die vor Ende der PRO-Erhebung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patientinnen ohne Ereignis, die nicht vor Ende der PRO-Erhebung verstarben, wurden

Studie	Operationalisierung
	<p>zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert, zu dem der jeweilige Fragebogen erhoben wurde. Patientinnen, die sich nicht verschlechtern konnten und bereits zu Baseline einen EORTC QLQ-C30 >90 Punkte aufwiesen, wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert, sofern diese nicht zuvor verstarben. Patientinnen, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1) zensiert. Patientinnen, die keine Werte nach Baseline aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1) zensiert, falls diese nicht während der PRO-Erhebung verstarben, andernfalls wurden sie zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patientinnen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, N, ○ Anzahl und Anteil an Patientinnen mit Ereignis (Verschlechterung der Symptomskalen und -items des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte), n (%), ○ Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI], ○ HR [95%-KI] und zweiseitiger p-Wert, ○ Kaplan-Meier-Kurven inklusive Patientinnen unter Risiko im Zeitverlauf. <ul style="list-style-type: none"> • Eine deskriptive Auswertung je Skala bzw. Item pro Erhebungszeitpunkt ist in Anhang 4-G dargestellt.
<p>Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMERALD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Da die Patientinnen nicht verblindet waren, kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts EORTC QLQ-C30 wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Den sonstigen Aspekten sind die Rücklaufquoten (Anteil an erhaltenen an erwarteten Fragebögen) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zuzuordnen, welche in beiden Studienarmen bis einschließlich Zyklus 22 bei über 70% lagen und der Tabelle 4-30 zu entnehmen sind. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt	Elacestrant		SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
Zyklus 1 Tag 1	102	96 (94,1)	96	83 (86,5)
Zyklus 1 Tag 15	102	91 (89,2)	87	72 (82,8)
Zyklus 2 Tag 1	95	88 (92,6)	86	82 (95,3)
Zyklus 3 Tag 1	70	57 (81,4)	51	45 (88,2)
Zyklus 4 Tag 1	51	46 (90,2)	37	32 (86,5)
Zyklus 6 Tag 1	35	29 (82,9)	20	18 (90,0)
Zyklus 8 Tag 1	26	22 (84,6)	14	13 (92,9)
Zyklus 10 Tag 1	20	18 (90,0)	11	10 (90,9)
Zyklus 12 Tag 1	18	13 (72,2)	8	8 (100)
Zyklus 14 Tag 1	14	11 (78,6)	5	4 (80,0)
Zyklus 16 Tag 1	12	9 (75,0)	2	2 (100)
Zyklus 18 Tag 1	10	8 (80,0)	2	2 (100)
Zyklus 20 Tag 1	10	8 (80,0)	2	2 (100)
Zyklus 22 Tag 1	7	6 (85,7)	2	2 (100)

Endpunkt	Elacestrant		SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
Zyklus 24 Tag 1	6	4 (66,7)	0	0
Zyklus 26 Tag 1	4	4 (100)	0	0
Zyklus 28 Tag 1	4	3 (75,0)	0	0
Zyklus 30 Tag 1	3	3 (100)	0	0
Zyklus 32 Tag 1	2	2 (100)	0	0
Zyklus 34 Tag 1	1	1 (100)	0	0
Behandlungsende	102	70 (68,6)	96	72 (75,0)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) – Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen								
Fatigue	102	54 (52,9)	0,99 [0,56; 2,00]	96	47 (49,0)	1,87 [0,95; 2,79]	0,97 [0,65; 1,46]	0,8962
Übelkeit und Erbrechen	102	55 (53,9)	1,02 [0,99; 1,87]	96	28 (29,2)	2,10 [1,91; 3,29]	1,57 [0,99; 2,54]	0,0617
Schmerzen	102	58 (56,9)	1,87 [0,99; 2,79]	96	42 (43,8)	1,94 [0,99; 2,83]	1,17 [0,78; 1,79]	0,4446
EORTC QLQ-C30 - Symptomitems								
Appetitverlust	102	44 (43,1)	1,91 [0,99; 3,22]	96	21 (21,9)	4,67 [2,79; 11,17]	2,05 [1,20; 3,64]	0,0097
Diarrhö	102	28 (27,5)	6,47 [2,00; 8,31]	96	25 (26,0)	2,92 [2,79; 5,88]	0,95 [0,54; 1,68]	0,8494
Dyspnoe	102	32 (31,4)	2,83 [1,91; 8,31]	96	34 (35,4)	2,10 [1,15; 2,92]	0,76 [0,46; 1,26]	0,3172
Obstipation	102	28 (27,5)	4,90 [2,79; n. b.]	96	26 (27,1)	4,63 [2,79; 10,15]	0,83 [0,47; 1,44]	0,4625
Insomnie	102	38 (37,3)	3,22 [1,94; 12,75]	96	38 (39,6)	2,00 [1,87; 3,29]	0,74 [0,46; 1,18]	0,2122
Finanzielle Schwierigkeiten	102	22 (21,6)	13,17 [13,17; 19,12]	96	13 (13,5)	12,68 [6,28; n. b.]	1,03 [0,51; 2,17]	0,9119

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich Unterschiede in der medianen Zeit des Eintretens sowie numerische Unterschiede der Ereignisraten, welche zugunsten des Elacestrant-Arms als auch zuungunsten auftreten. Keiner dieser Vorteile ist statistisch signifikant.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Symptomitem Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Patientinnen unter SoC-Behandlung (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,05 [1,20; 3,64]; 0,0097), welcher einhergeht mit der Verlängerung der medianen Eintrittszeit. Für alle weiteren Symptomitems des EORTC QLQ-C30 zeigten sich Unterschiede in der medianen Zeit des Eintretens sowie numerische Unterschiede der Ereignisraten, welche zugunsten des Elacestrant-Arms als auch zuungunsten auftreten. Keiner dieser Vorteile ist statistisch signifikant.

Aus Gründen der Lesbarkeit sind sämtliche Kaplan-Meier-Kurven zu den nicht statistisch signifikanten Ergebnissen dem Anhang 4-G zu entnehmen.

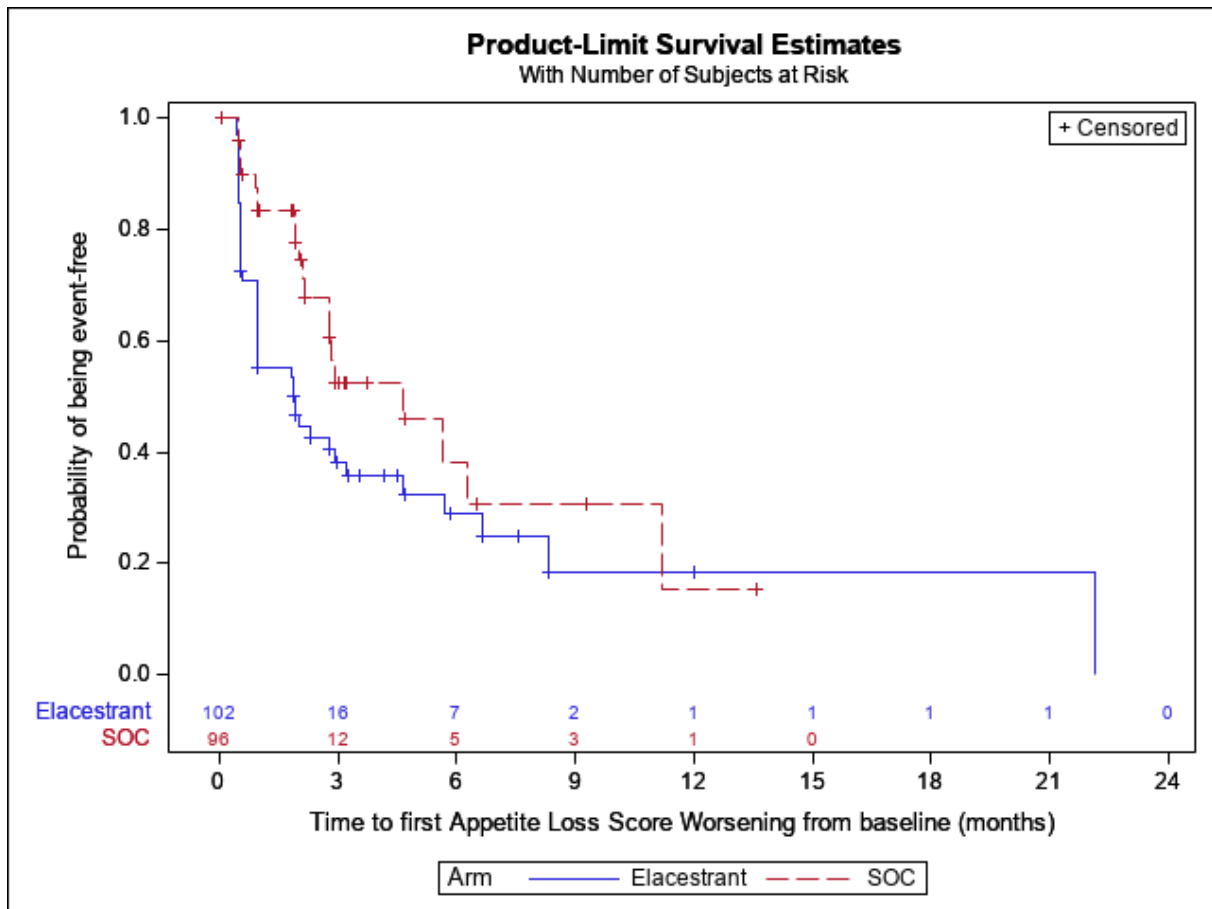


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für EORTC QLQ-C30 - Appetitverlust (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird nur eine Studie (EMERALD) dargestellt. Es wird folglich keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.3.2 EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand)

Tabelle 4-32: Operationalisierung von EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand)

Studie	Operationalisierung
EMERALD	<p>Der Endpunkt EQ-5D-VAS ist operationalisiert durch eine visuelle Analogskala mit einer Skalenbreite von 0-100 Punkten. Die Patient*innen bewerten ihren empfundenen allgemeinen Gesundheitszustand auf dieser Skala, indem sie eine Markierung an der entsprechenden Stelle setzen. 0 Punkte stehen für den schlechtest möglichen und 100 Punkte für den bestmöglichen Gesundheitszustand.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu Tag 1 Zyklus 1, Tag 15 Zyklus 1 sowie an Tag 1 eines jeden weiteren Behandlungszyklus (d. h. alle 28 Tage), zu Behandlungsende und zur Safety Follow-up-Visite (falls diese vor Ort und nicht telefonisch durchgeführt wurde) ausgefüllt. Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben.</p> <p>Basierend auf dem Datenschnitt vom 08.07.2022 wurden für den Endpunkt EQ-5D-VAS folgende Auswertungen nach Studienarm (Elacestrant und SoC, ITT-Population der Teilpopulation A1) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquote <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patientinnen pro Zeitpunkt, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (d. h. lebende Patientinnen, Patientinnen ohne Lost-to-follow-up etc.), N ○ Anzahl und Anteil an Patientinnen pro Zeitpunkt mit tatsächlich ausgefülltem Fragebogen, n (%) • Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (d. h. Abnahme der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline). Patientinnen, die vor Ende der PRO-Erhebung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patientinnen ohne Ereignis, die nicht vor Ende der PRO-Erhebung verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert, zu dem der jeweilige Fragebogen erhoben wurde. Patientinnen, die sich nicht verschlechtern konnten und bereits zu Baseline einen EQ-5D-VAS < 15 Punkte aufwiesen, wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert, sofern diese nicht zuvor verstarben. Patientinnen, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1) zensiert. Patientinnen, die keine Werte nach Baseline aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1) zensiert, falls diese nicht während der PRO-Erhebung verstarben, andernfalls wurden sie zum Zeitpunkt des Todes zensiert. <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patientinnen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, N, ○ Anzahl und Anteil an Patientinnen mit Ereignis (Verschlechterung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte), n (%), ○ Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI], ○ HR [95%-KI] und zweiseitiger p-Wert, ○ Kaplan-Meier-Kurven inklusive Patientinnen unter Risiko im Zeitverlauf. • Eine deskriptive Auswertung pro Erhebungszeitpunkt ist in Anhang 4-G dargestellt. <p>Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMERALD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei dem Endpunkt EQ-5D-VAS handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Da die Patientinnen nicht verblindet waren, kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts EQ-5D-VAS wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Den sonstigen Aspekten sind die Rücklaufquoten (Anteil an erhaltenen an erwarteten Fragebögen) des Fragebogens EQ-5D-VAS zuzuordnen, welche in beiden Studienarmen bis einschließlich Zyklus 22 bei über 70% lagen und der Tabelle 4-34 zu entnehmen sind.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-VAS zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Rücklaufquote für EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt	Elacestrant		SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
Zyklus 1 Tag 1	102	96 (94,1)	96	86 (89,6)
Zyklus 1 Tag 15	102	92 (90,2)	87	72 (82,8)
Zyklus 2 Tag 1	95	88 (92,6)	86	81 (94,2)
Zyklus 3 Tag 1	70	57 (81,4)	51	44 (86,3)
Zyklus 4 Tag 1	51	46 (90,2)	37	32 (86,5)
Zyklus 6 Tag 1	35	30 (85,7)	20	18 (90,0)
Zyklus 8 Tag 1	26	22 (84,6)	14	13 (92,9)
Zyklus 10 Tag 1	20	18 (90,0)	11	10 (90,9)
Zyklus 12 Tag 1	18	13 (72,2)	8	8 (100)
Zyklus 14 Tag 1	14	11 (78,6)	5	4 (80,0)
Zyklus 16 Tag 1	12	9 (75,0)	2	2 (100)
Zyklus 18 Tag 1	10	8 (80,0)	2	2 (100)
Zyklus 20 Tag 1	10	8 (80,0)	2	2 (100)
Zyklus 22 Tag 1	7	6 (85,7)	2	2 (100)
Zyklus 24 Tag 1	6	4 (66,7)	0	0
Zyklus 26 Tag 1	4	4 (100)	0	0
Zyklus 28 Tag 1	4	3 (75,0)	0	0
Zyklus 30 Tag 1	3	3 (100)	0	0
Zyklus 32 Tag 1	2	2 (100)	0	0
Zyklus 34 Tag 1	1	1 (100)	0	0
Behandlungsende	102	71 (69,6)	96	72 (75,0)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand) – Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
EQ-5D-VAS	102	34 (33,3)	8,31 [4,70; n. b.]	96	27 (28,1)	10,25 [5,88; n. b.]	1,00 [0,60; 1,68]	0,9814
<p>Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Zum vorliegenden Datenschnitt war die mediane Zeit des EQ-5D-VAS im SoC-Arm länger als im Elacestrant-Arm (Elacestrant vs. SoC: 8,31 Monate zu 10,25 Monate). Hinsichtlich des Endpunkts EQ-5D-VAS zeigt sich anhand der Ereignisraten ein numerischer Nachteil im Elacestrant-Arm gegenüber dem SoC-Arm (33,3% vs. 28,1%). Dieser Effekt ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,00 [0,60; 1,68]; 0,9814).

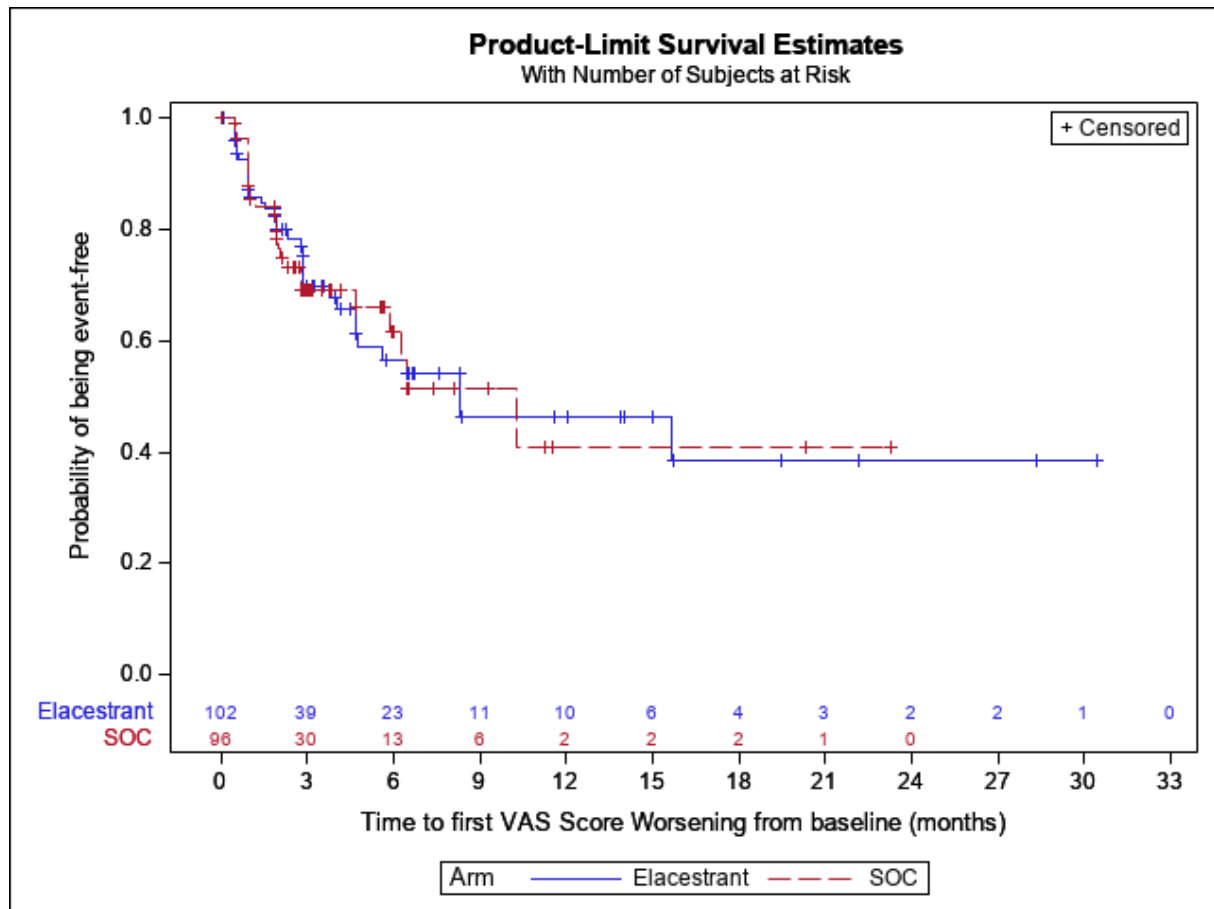


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D-VAS (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird nur eine Studie (EMERALD) dargestellt. Es wird folglich keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)

Tabelle 4-36: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)

Studie	Operationalisierung
EMERALD	<p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die sowohl Symptomskalen und -items als auch Funktionsskalen und die Skala für den globalen Gesundheitsstatus abdecken. Die Patient*innen beantworteten die Fragen der Symptom- bzw. Funktionsskalen und Symptomitems auf einer Skala von 1 bis 4 („überhaupt nicht“, „wenig“, „ziemlich“, „sehr“). Die Fragen bezüglich des globalen Gesundheitsstatus wurden dagegen auf einer Skala von 1 bis 7 (von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“) beantwortet. Der EORTC QLQ-C30 wurde gemäß dem EORTC QLQ-C30 Scoring Manual ausgewertet [36]. Aus den Ergebnissen der Fragen wurde je Skala ein Mittelwert errechnet (Raw Score). Der Raw Score wurde mittels einer linearen Transformation auf eine Skala von 0-100 normiert. Die lineare Transformation wurde so ausgeführt, dass im Ergebnis ein hoher Score auf den Funktionsskalen einer guten Funktion, ein hoher Score auf den Symptomskalen oder -items einer hohen Symptomlast entspricht.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu Tag 1 Zyklus 1, Tag 15 Zyklus 1 sowie an Tag 1 eines jeden weiteren Behandlungszyklus (d. h. alle 28 Tage), zu Behandlungsende und zur Safety Follow-up-Visite (falls diese vor Ort und nicht telefonisch durchgeführt wurde) ausgefüllt. Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben.</p> <p>Folgende Skalen wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funktionsskalen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Physische Funktion ○ Rollenfunktion ○ Kognitive Funktion ○ Emotionale Funktion ○ Soziale Funktion • Globaler Gesundheitsstatus <p>Basierend auf dem Datenschnitt vom 08.07.2022 wurden für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) folgende Auswertungen nach Studienarm (Elacestrant und SoC, ITT-Population der Teilpopulation A1) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquote <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patientinnen pro Zeitpunkt, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (d. h. lebende Patientinnen, Patientinnen ohne Lost-to-follow-up etc.), N ○ Anzahl und Anteil an Patientinnen pro Zeitpunkt, mit tatsächlich ausgefülltem Fragebogen, n (%) • Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung je Skala bzw. Item (d. h. Abnahme der Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline). Patientinnen, die vor Ende der PRO-Erhebung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patientinnen ohne Ereignis, die nicht vor Ende der PRO-Erhebung verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert, zu dem der jeweilige Fragebogen erhoben wurde. Patientinnen, die sich nicht verschlechtern konnten und bereits zu Baseline einen EORTC QLQ-C30 < 10 Punkte aufwiesen,

Studie	Operationalisierung
	<p>wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert, sofern diese nicht zuvor verstarben. Patientinnen, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1) zensiert. Patientinnen, die keine Werte nach Baseline aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1) zensiert, falls diese nicht während der PRO-Erhebung verstarben, andernfalls wurden sie zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patientinnen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, N ○ Anzahl und Anteil an Patientinnen mit Ereignis (Verschlechterung der Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte), n (%), ○ Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI], ○ HR [95%-KI] und zweiseitiger p-Wert, ○ Kaplan-Meier-Kurven inklusive Patientinnen unter Risiko im Zeitverlauf. <ul style="list-style-type: none"> ● Eine deskriptive Auswertung je Skala bzw. Item pro Erhebungszeitpunkt ist in Anhang 4-G dargestellt.
<p>Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMERALD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Da die Patientinnen nicht verblindet waren, kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts EORTC QLQ-C30 wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Den sonstigen Aspekten sind die Rücklaufquoten (Anteil an erhaltenen an erwarteten Fragebögen) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zuzuordnen, welche in beiden Studienarmen bis einschließlich Zyklus 22 bei über 70% lagen und der Tabelle 4-30 zu entnehmen sind. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) – Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen								
Physische Funktion	102	44 (43,1)	1,94 [1,51; 4,67]	96	32 (33,3)	1,94 [1,87; 4,67]	0,96 [0,60; 1,55]	0,9306
Rollenfunktion	102	54 (52,9)	1,91 [0,99; 4,67]	96	30 (31,3)	1,91 [1,87; 5,91]	1,28 [0,81; 2,04]	0,2904
Kognitive Funktion	102	41 (40,2)	3,68 [1,91; 8,31]	96	30 (31,3)	2,83 [1,97; 13,57]	1,10 [0,67; 1,83]	0,7415
Emotionale Funktion	102	36 (35,3)	6,47 [2,79; 8,41]	96	26 (27,1)	2,86 [2,79; 5,91]	0,94 [0,55; 1,64]	0,8222
Soziale Funktion	102	42 (41,2)	3,75 [1,51; 6,57]	96	36 (37,5)	2,79 [1,02; 3,02]	0,83 [0,51; 1,33]	0,4227
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	102	52 (51,0)	2,83 [1,91; 4,67]	96	32 (33,3)	2,83 [1,87; 4,67]	0,89 [0,57; 1,43]	0,6186

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigten sich Unterschiede in der medianen Zeit des Eintretens sowie numerische Unterschiede der Ereignisraten, welche zugunsten des Elacestrant-Arms als auch zuungunsten auftreten. Keiner dieser Unterschiede ist statistisch signifikant.

Aus Gründen der Lesbarkeit sind sämtliche Kaplan-Meier-Kurven zu den nicht statistisch signifikanten Ergebnissen dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird nur eine Studie (EMERALD) dargestellt. Es wird folglich keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
EMERALD	<p>Die UE wurden im vorliegenden Dossier anhand der Safety-Population ausgewertet, die alle Patientinnen der Teilpopulation A1 umfasst, die in die Studie eingeschlossen waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patientinnen wurden entsprechend der zu Zyklus 1 erhaltenen Behandlung ausgewertet.</p> <p>Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem oder einer Patient*in während der Studie, unabhängig davon, ob es einen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation gab. Als UE wurde jegliches neu auftretendes Ereignis gewertet oder Ereignisse, die sich seit der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung entweder in ihrer Schwere oder Häufigkeit verschlechtert haben.</p> <p>Dabei wurde der Zeitraum von der ersten Dosis bis inklusive 30 Tage (Safety-Follow-up) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Verschwinden oder zur Stabilisierung aller behandlungsbedingten UE auf entweder \leq Grad 2 oder zu Baseline oder bis zum Lost-to-follow-up, je nachdem, was länger ist, berücksichtigt. Nach Ablauf von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung konnte die Prüffärztin oder der Prüfarzt jederzeit alle SUE melden, von denen er oder sie glaubt, dass sie mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen.</p> <p>Alle UE wurden gemäß MedDRA Version 23.0 als SOC und PT kodiert und dokumentiert. Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Skala des NCI in der Version 5.0 bestimmt. Folglich wurde ein UE mit einem CTCAE-Grad von ≥ 3 als schweres UE definiert. SUE wurden definiert als UE, die zum Tode führten, lebensbedrohlich waren, eine stationäre Krankenhauseinweisung notwendig machten, eine Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts notwendig machten, eine dauerhafte Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit hervorriefen oder ein Geburtsdefekt eines Neugeborenen eines oder einer Patient*in waren. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führten, nicht lebensbedrohlich waren und keinen Krankenhausaufenthalt erforderten, konnten dennoch als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie gemäß ärztlicher Beurteilung den oder die Patient*in gefährdeten und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern.</p> <p>Folgende UE-Kategorien wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE <ul style="list-style-type: none"> ○ UE unabhängig vom Schweregrad ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ SUE ○ Behandlungsabbruch aufgrund von UE • UE differenziert nach MedDRA SOC und PT, wenn Ereignisse bei mindestens 10% (UE) oder 5% (schwere UE und SUE) der Patient*innen in mindestens einem Studienarm auftraten ODER wenn bei mindestens 10 Patient*innen Ereignisse auftraten (aggregiert über beide Studienarme) und wenn bei mindestens 1% der Patienten Ereignisse in mindestens einem Studienarm auftraten: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE nach SOC und PT ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ○ SUE nach SOC und PT <p>Es wurden keine UESI im Studienprotokoll oder SAP präspezifiziert. Daher entfällt die in der Dossievorlage geforderte Darstellung der UESI.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Basierend auf dem Datenschnitt vom 08.07.2022 wurden für den Endpunkt Sicherheit folgende Auswertungen nach Studienarm (Elacestrant und SoC, Safety-Population der Teilpopulation A1) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung von Ereigniszeitanalysen bis zum ersten Auftreten eines UE. Patientinnen, die kein Ereignis aufwiesen, wurden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder zum letzten verfügbaren Zeitpunkt der Erhebung der Sicherheit (z. B. Tod oder Lost-to-follow-up) zensiert. <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patientinnen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, N ○ Anzahl und Anteil an Patientinnen mit Ereignis (UE), n (%), ○ Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI], ○ HR [95%-KI] und zweiseitiger p-Wert. <p>Kaplan-Meier-Kurven inklusive Patientinnen unter Risiko im Zeitverlauf wurden nur für die UE im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt. Für die UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE differenziert nach MedDRA SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-G. Der Übersicht halber erfolgt ausschließlich die Darstellung statistisch signifikanter Ergebnisse für Analysen zu SOC und PT. Alle weiteren sind Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p>Eine deskriptive Auswertung des Endpunkts Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p>Sensitivitätsanalysen für die UE (UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3] und SUE) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse befindet sich in Anhang 4-G. Als erkrankungsbezogene Ereignisse wurden dabei alle Ereignisse der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ eingestuft.</p>
	<p>Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMERALD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig/hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Feststellung der UE unabhängig vom Schweregrad führt aufgrund der Kenntnis der Intervention zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial. Bei der Feststellung der schweren UE sowie SUE kann davon ausgegangen werden, dass die Kenntnis der Intervention zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial führt.

Die Analyse des Endpunkts Sicherheit wurde basierend auf der Safety-Population der Teilpopulation A1 durchgeführt, die alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Insgesamt wurden 97,5% der randomisierten Patientinnen in die Analyse eingeschlossen (im Elacestrant-Arm 100% der Patientinnen; im SoC-Arm 94,8% der Patientinnen), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann.

Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit als hoch für jegliche UE bzw. niedrig für schwere UE und SUE und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig bzw. hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
UE unabhängig vom Schweregrad	102	92 (90,2)	0,30 [0,10; 0,49]	91	80 (87,9)	0,43 [0,26; 0,53]	1,04 [0,77; 1,40]	0,8405
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	102	27 (26,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	91	20 (22,0)	13,14 [13,14; n. b.]	1,08 [0,61; 1,96]	0,7872
SUE	102	13 (12,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	91	9 (9,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,07 [0,46; 2,61]	0,8763
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	102	6 (5,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	91	4 (4,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,26 [0,36; 4,95]	0,7169

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Zum vorliegenden Datenschnitt war die mediane Zeit bis zu einem UE unabhängig vom Schweregrad im SoC-Arm länger als im Elacestrant-Arm (Elacestrant vs. SoC: 0,30 Monate zu 0,43 Monate). Hinsichtlich der schweren UE, der SUE sowie der UE, die zum Behandlungsabbruch führten, war die mediane Zeit bis zum Eintreten nicht erreicht. Über alle betrachteten UE zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten des SoC-Arms, dieser ist aber für keines der UE statistisch signifikant.

Ergänzend wurden Sensitivitätsanalysen für die UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse berechnet, welche in Anhang 4-G zu finden sind. Die Ergebnisse dieser unterstützen die dargestellten Ergebnisse.

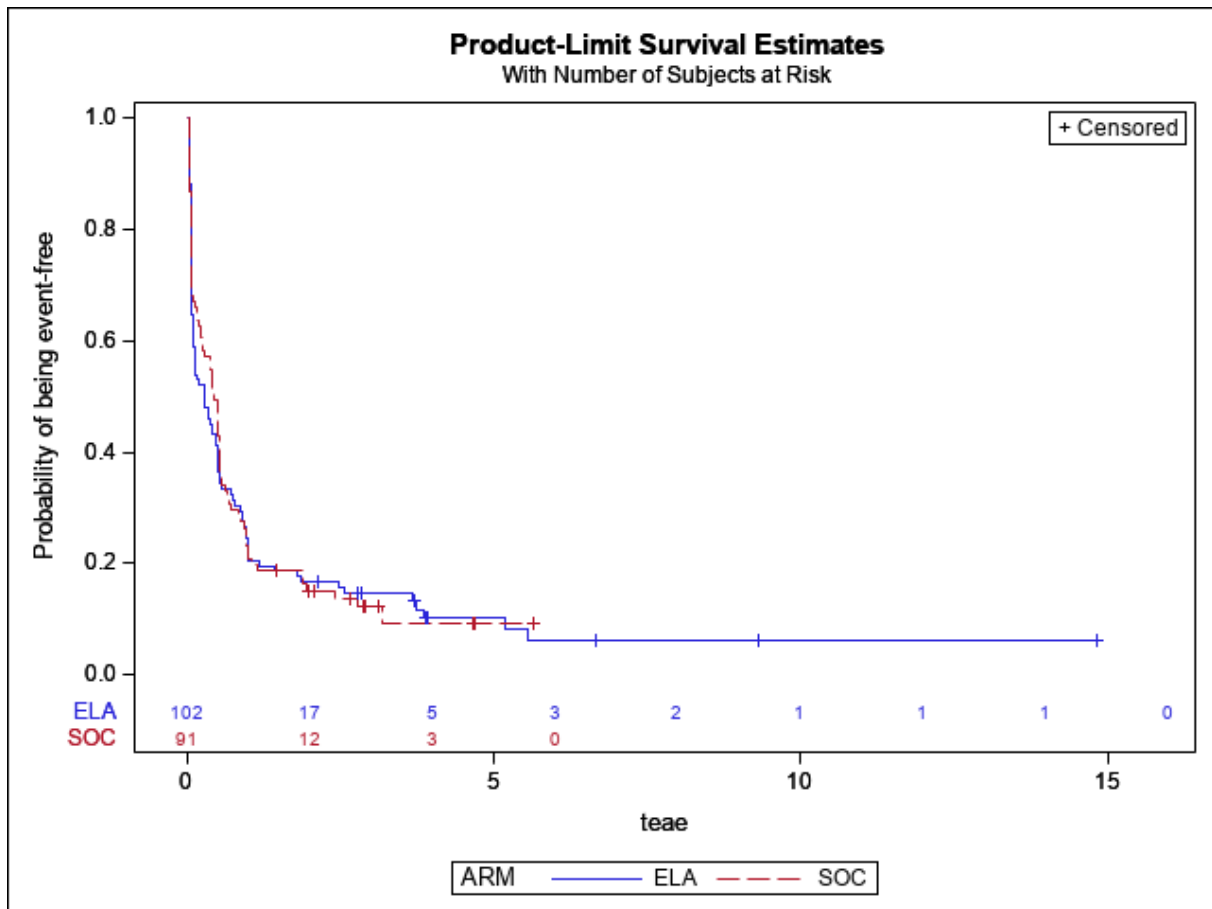


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

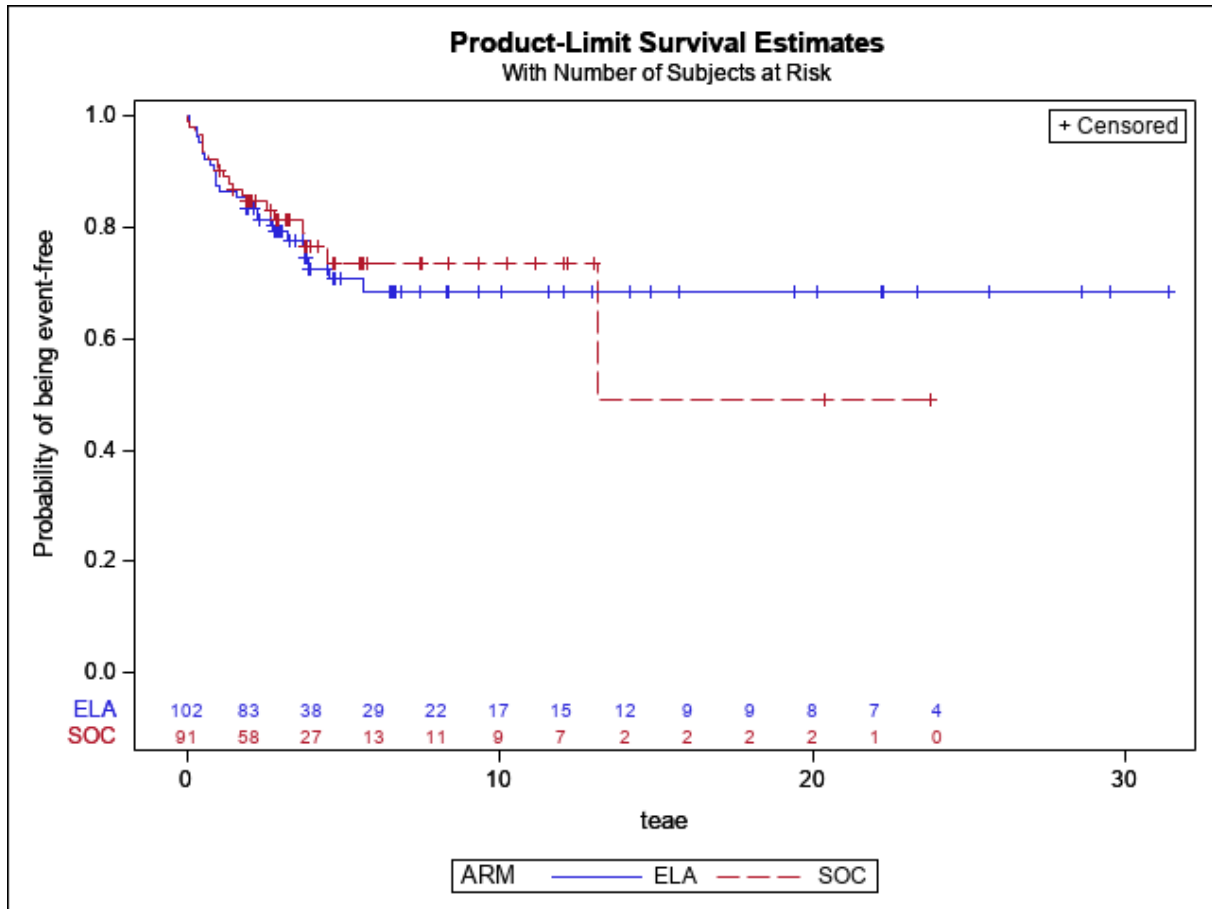


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

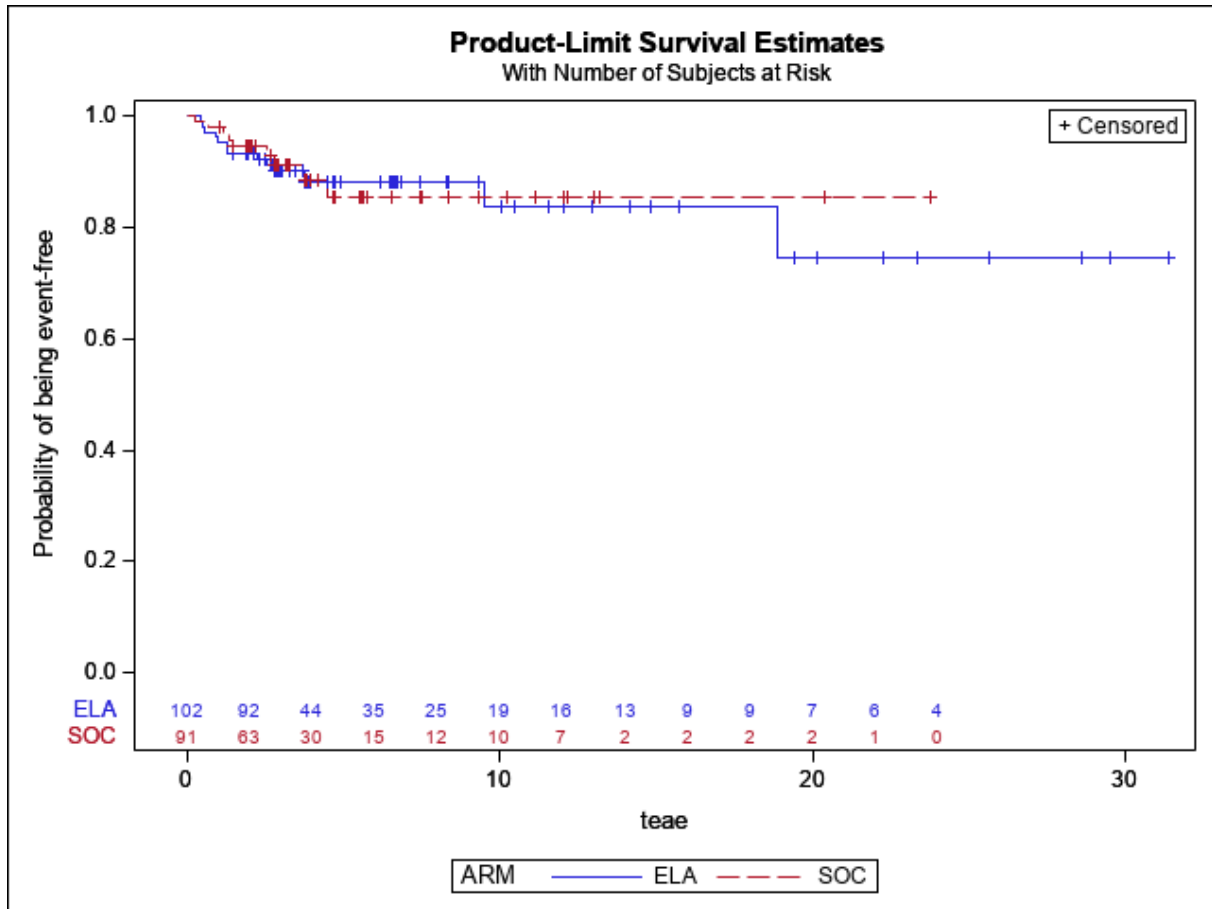


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für SUE (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

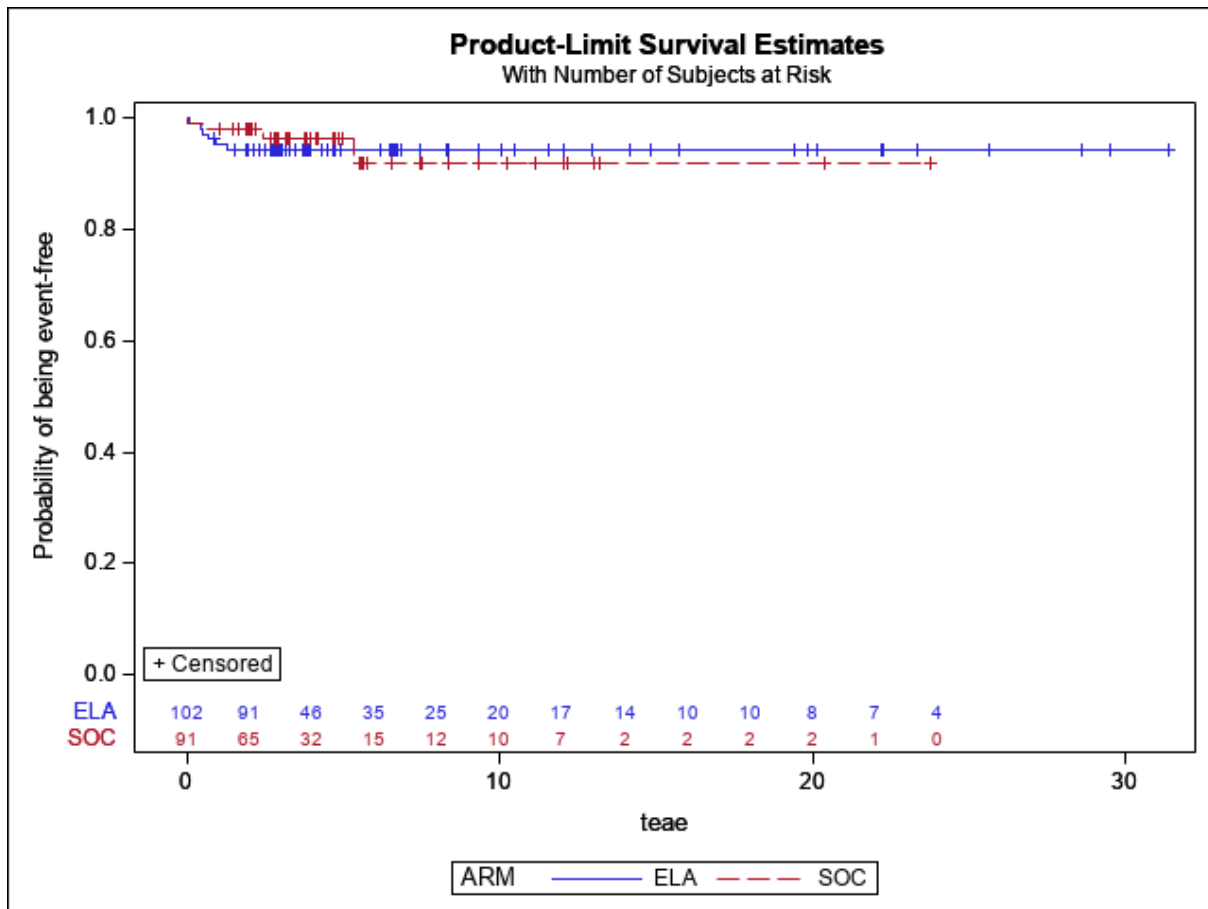


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund von UE (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1.4.2 UE differenziert nach SOC und PT

Tabelle 4-42: Statistisch signifikante Ergebnisse für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	102	66 (64,7)	1,84 [0,95; 5,19]	91	30 (33,0)	n. b. [4,57; n. b.]	2,39 [1,56; 3,74]	0,0001
PT: Übelkeit	102	38 (37,3)	16,10 [6,18; n. b.]	91	18 (19,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,08 [1,20; 3,73]	0,0093
SOC: Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen ^a								
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelett- systems	102	3 (2,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	91	10 (11,0)	13,24 [n. b.; n. b.]	0,18 [0,04; 0,63]	0,0068
SOC: Unter- suchungen ^a								
PT: Alanin- aminotrans- ferase erhöht	102	4 (3,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	91	12 (13,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,27 [0,08; 0,78]	0,0158
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	102	23 (22,5)	23,59 [20,83; n. b.]	91	7 (7,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,71 [1,22; 6,87]	0,0167
<p>a: Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse, diese sind Anhang 4-G zu entnehmen. Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Hinsichtlich der Ergebnisse für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT zeigten sich Unterschiede in der medianen Zeit des Eintretens sowie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, welche zugunsten des Elacestrant-Arms als auch zuungunsten auftreten. Alle weiteren nicht statistisch signifikanten Analysen für UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT sowie deren Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

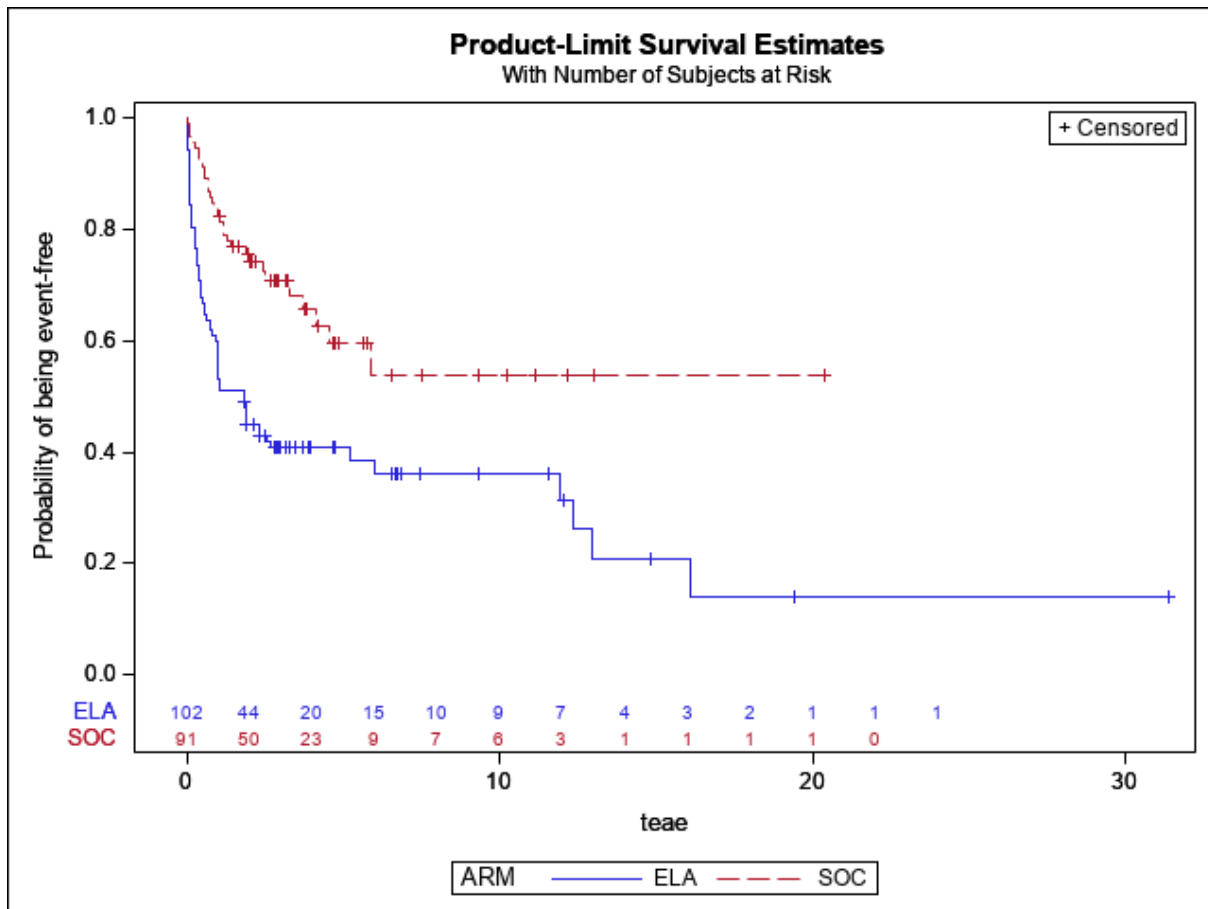


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

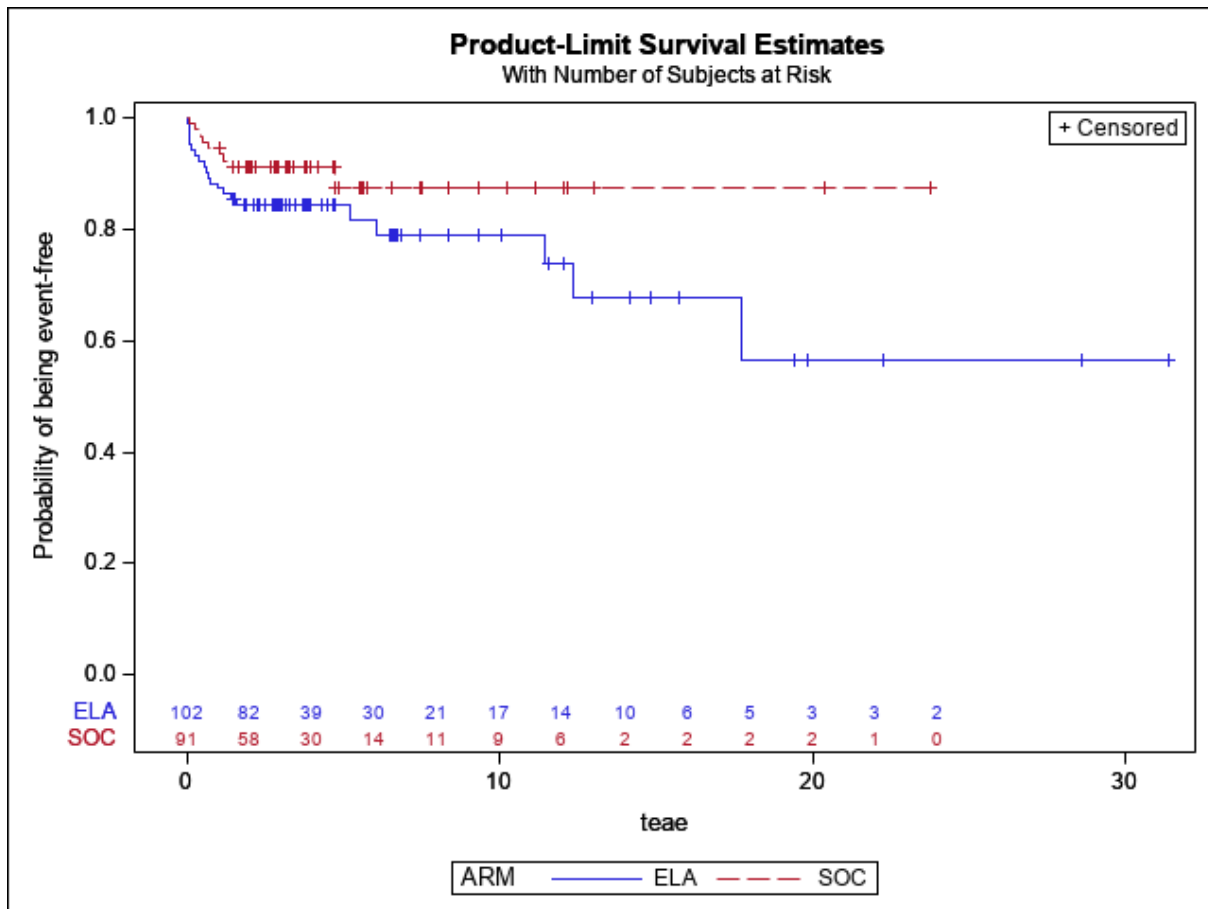


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, PT: Übelkeit (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

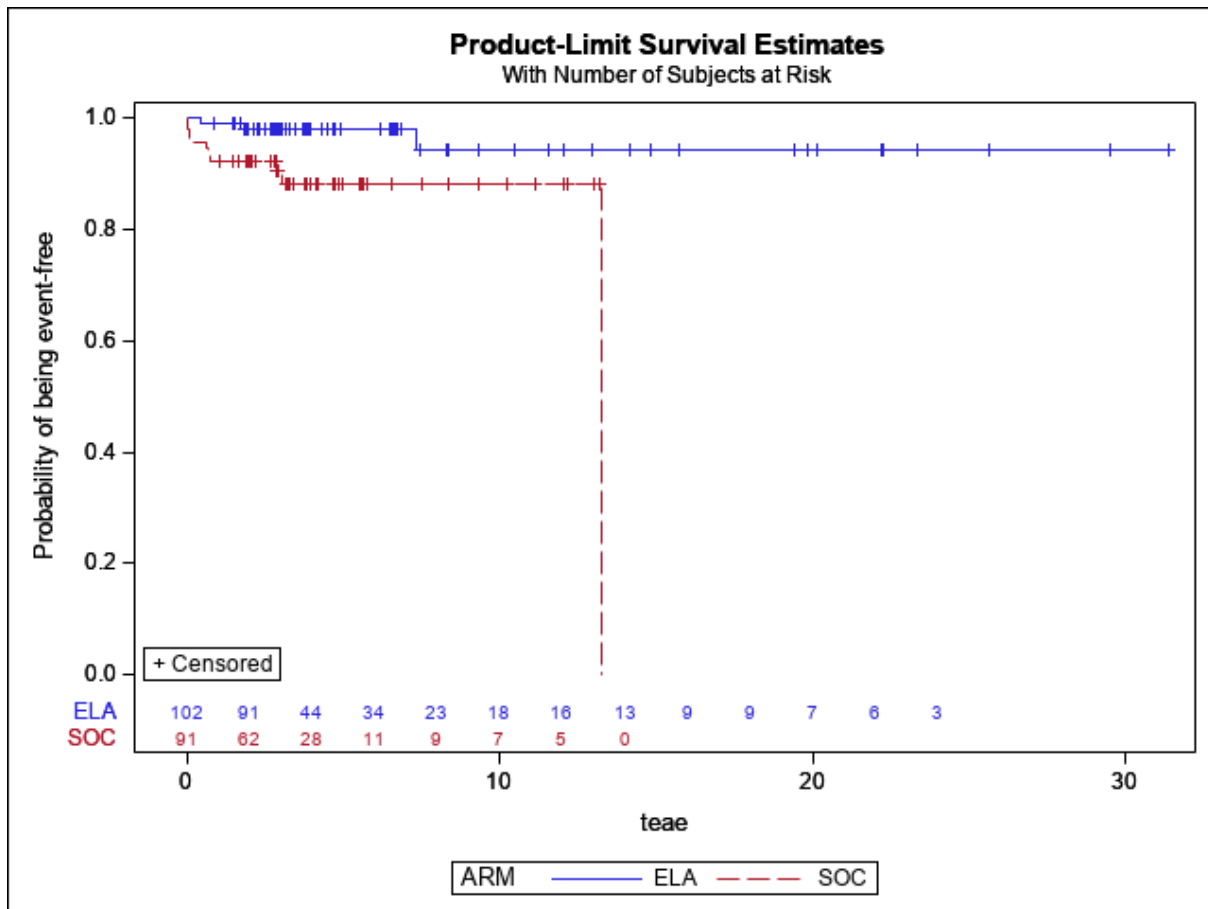


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

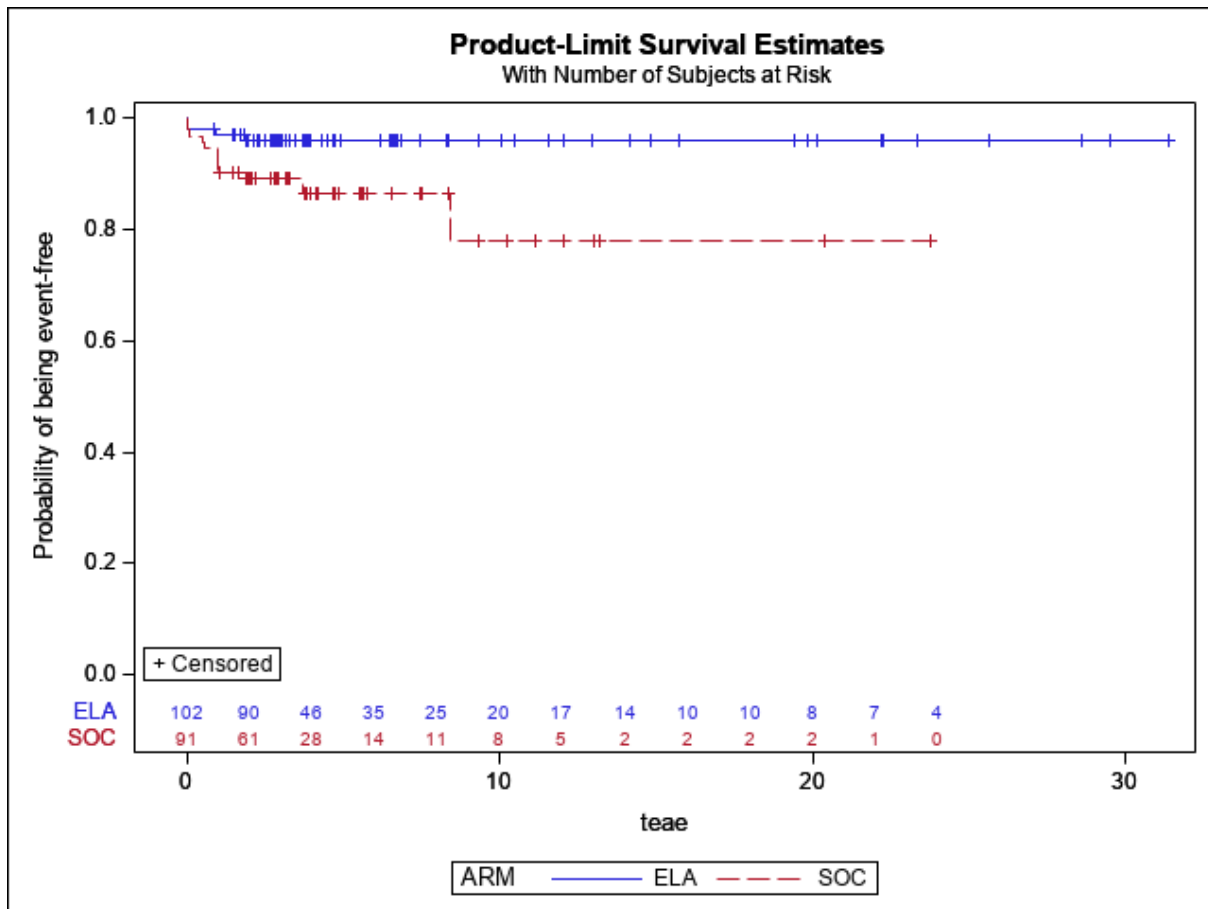


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, PT: Alaninaminotransferase erhöht (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

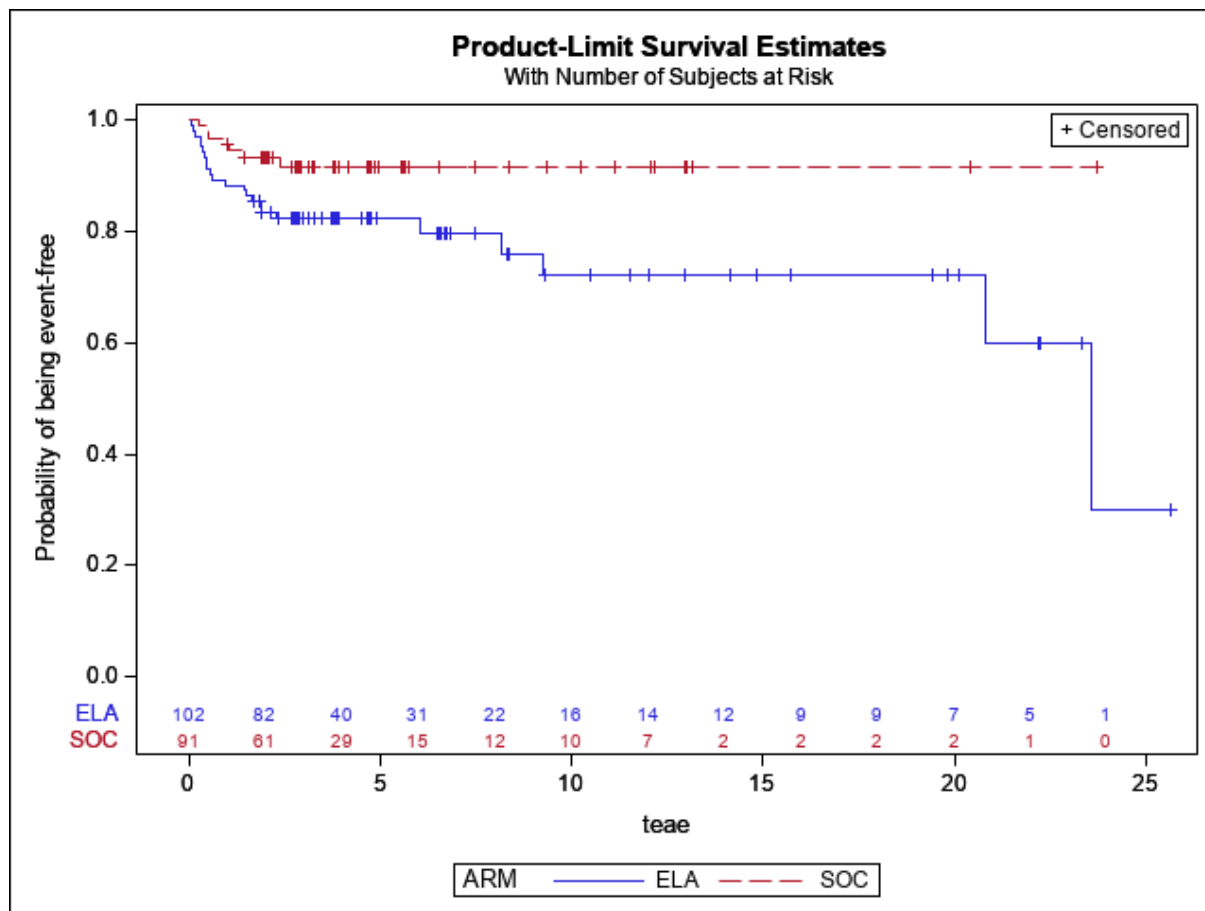


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Keine der Analysen zu SUE sowie schweren UE differenziert nach SOC und PT zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Entsprechend sind die Analysen sowie die Kaplan-Meier-Kurven dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Auf die deskriptive Darstellung der Abbrüche differenziert nach SOC und PT wird innerhalb des Dossiers verzichtet. Diese finden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird nur eine Studie (EMERALD) dargestellt. Es wird folglich keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für das vorliegende Dossier wurden Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Dabei wurden folgende Subgruppen untersucht:

- Alter (<65; ≥65)
- Region (Europa; Nord-Amerika; Asien; andere)
- ECOG-PS zu Baseline (0; 1)
- Vorbehandlung mit Fulvestrant (ja; nein)
- Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja; nein)
- Messbare Erkrankung zu Baseline (ja; nein)
- Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (1; 2)
- Anzahl vorheriger Chemotherapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (0; 1)

Auf die Darstellung der Subgruppe Alter mit dem Cut-off-Wert 75 Jahre wird im Rahmen dieses Dokuments verzichtet, da die Subgruppe Alter bereits über den Cut-off-Wert 65 Jahre abgebildet wird. Des Weiteren ist die Subgruppe mit dem Cut-off-Wert 65 Jahre deutlich ausgeglichener als diejenige mit 75 Jahren (>83% der Patient*innen sind jünger als 75 Jahre, <17% der Patient*innen älter als 75 Jahre). Die Analysen zum Cut-off-Wert 75 Jahre liegen ergänzend in Anhang 4-G ab.

Auf die Darstellung der nicht-präspezifizierten Subgruppe Geschlecht wird verzichtet, da keine Männer in der Teilpopulation A1 vorhanden sind.

Außerdem entfällt die Darstellung der Ergebnisse zur Subgruppe Abstammung aufgrund der Verletzung der Regeln zur Berechnung von Subgruppenanalysen. In der

Subgruppenausprägung „andere“, in welche die Demografie-Charakteristika zur Abstammung amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas, schwarz oder afroamerikanisch, Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner sowie andere eingehen, sind insgesamt nur 8 Patient*innen eingeschlossen. Nähere Informationen sind den Demografie-Parametern in Tabelle 4-12 zu entnehmen.

Tabelle 4-43 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMERALD

Endpunkt	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Vorbehandlung mit Fulvestrant	Vorhandensein von viszeralen Metastasen	Messbare Erkrankung zu Baseline	Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium	Anzahl vorheriger Chemotherapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium
Mortalität									
OS	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a
Morbidität									
PFS	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a
TTC	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit									
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE differenziert nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. a: A priori geplante Subgruppen für die Populationen „All subjects“ und „<i>ESR1</i>-mut subjects“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-44 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-44: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMERALD

Endpunkt	Alter	Region	ECOG-PS zu Baseline	Vorbehandlung mit Fulvestrant	Vorhandensein von viszeralem Metastasen	Messbare Erkrankung zu Baseline	Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium	Anzahl vorheriger Chemotherapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium
Mortalität								
OS	0,3521	0,7385	0,1193	0,6829	0,4879	0,1213	0,0048	0,6328
Morbidität								
PFS	0,6059	0,4350	0,8515	0,8038	0,0916	0,1289	0,3014	0,3717
TTC	0,5352	0,9363	0,5506	0,8721	0,3972	0,6194	0,6233	0,8373
EORTC QLQ-C30								
Fatigue	0,2914	0,4954	0,8202	0,2800	0,3682	0,2610	0,3436	0,8002
Übelkeit und Erbrechen	0,8623	0,1020	0,9049	0,1030	0,4170	0,8418	0,2819	0,1230
Schmerzen	0,3523	0,2798	0,1907	0,1869	0,5561	0,6209	0,4902	0,8448
Appetitverlust	0,8000	0,6126	0,1763	0,3706	0,8562	0,9714	0,1232	0,1170
Diarrhö	0,0695	0,9986	0,1042	0,3730	0,1413	0,9652	0,5750	0,9548
Dyspnoe	0,6044	0,7898	0,6993	0,2906	0,8087	0,4140	0,7021	0,2394
Obstipation	0,8058	0,9760	0,4655	0,1840	0,7176	0,9992	0,3884	0,9444
Insomnie	0,7358	0,2161	0,9109	0,3381	0,8497	0,7533	0,0160	0,3024

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Region	ECOG-PS zu Baseline	Vorbehandlung mit Fulvestrant	Vorhandensein von viszeralen Metastasen	Messbare Erkrankung zu Baseline	Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium	Anzahl vorheriger Chemotherapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium
Finanzielle Schwierigkeiten	0,9550	0,6263	0,7606	0,0929	0,1102	0,5916	0,3766	0,4406
EQ-5D-VAS								
EQ-5D-VAS	0,1212	0,4590	0,3500	0,1578	0,6504	0,1458	0,9961	0,3248
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC QLQ-C30								
Physische Funktion	0,7400	0,4911	0,3362	0,8288	0,3970	0,5457	0,9897	0,8600
Rollenfunktion	0,4182	0,6351	0,1411	0,1087	0,7018	0,9507	0,0357	0,3272
Kognitive Funktion	0,9791	0,7035	0,0115	0,0660	0,8836	0,8583	0,2830	0,3956
Emotionale Funktion	0,0890	0,8635	0,0437	1,0000	0,0292	0,0898	0,7431	0,7226
Soziale Funktion	0,7990	0,0207	0,7392	0,8115	0,9201	0,5921	0,5700	0,5626
Globaler Gesundheitsstatus	0,2955	0,3628	0,2510	0,4151	0,9126	0,0732	0,9656	0,8001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Region	ECOG-PS zu Baseline	Vorbehandlung mit Fulvestrant	Vorhandensein von viszeralen Metastasen	Messbare Erkrankung zu Baseline	Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium	Anzahl vorheriger Chemotherapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium
Sicherheit								
UE								
UE unabhängig vom Schweregrad	0,3457	0,7087	0,0852	0,0134	0,1815	0,9934	0,4962	0,1682
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,9839	n.b	0,0579	0,1190	0,2777	0,7923	0,4742	0,3712
SUE	0,4555	0,8837	0,3151	0,6354	0,6575	0,1928	0,2944	0,8714
UE differenziert nach SOC und PT: UE unabhängig vom Schweregrad								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^a	0,3693	0,7623	0,3898	0,9724	0,1377	0,6517	0,0193	0,8406
PT: Übelkeit	0,1793	0,9996	0,6755	0,8432	0,8583	0,6701	0,0854	0,7222
SOC: Untersuchungen ^a								
PT: Alaninamino-transferase erhöht	0,5894	n.b	n.b	0,5918	0,9903	0,4726	0,9192	0,3744

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Region	ECOG-PS zu Baseline	Vorbehandlung mit Fulvestrant	Vorhandensein von viszeralen Metastasen	Messbare Erkrankung zu Baseline	Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium	Anzahl vorheriger Chemotherapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ^a PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	n.b	n.b	n.b	0,3506	n.b	n.b	n.b	0,9930
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,8934	0,3373	0,5293	0,4351	0,1302	0,2025	0,2881	0,2012
<p>a: Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse, diese sind Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p>Interaktionstest wurde nicht berechnet, wenn weniger als 10 Ereignisse in einer Subgruppe oder weniger als 10 Patient*innen bzw. keine Ereignisse in einem Behandlungsarm der Subgruppe vorkamen. Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an.</p> <p>Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Mortalität

4.3.1.3.2.1.1 Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt Subgruppe	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Subgruppe Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium - Interaktionstest: p=0,0048								
1	64	33 (51,6)	22,57 [18,27; n. b.]	56	22 (39,3)	32,62 [26,25; n. b.]	1,49 [0,87; 2,63]	0,1499
2	38	19 (50,0)	28,71 [21,59; 32,99]	40	28 (70,0)	15,64 [12,16; 23,49]	0,48 [0,26; 0,85]	0,0112
Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

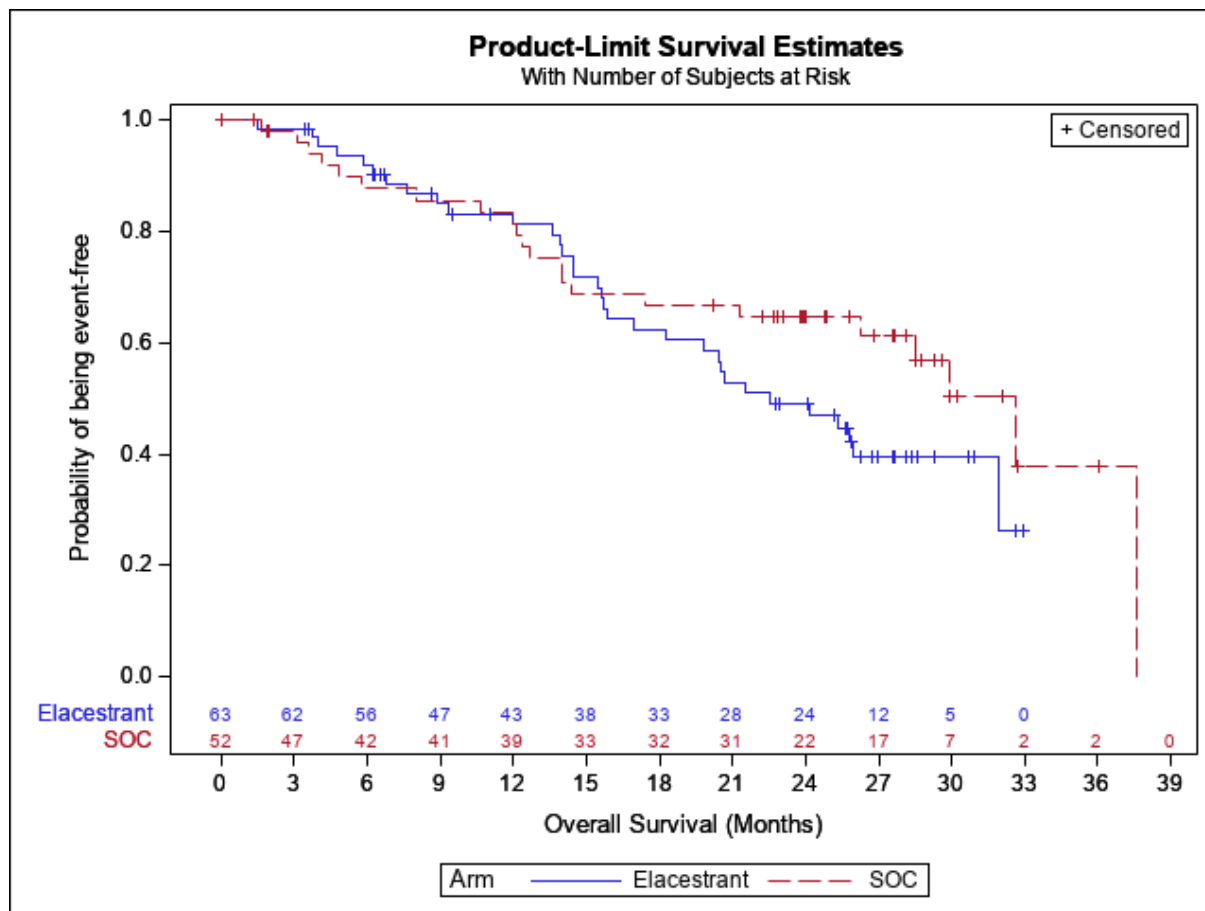


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben, eine vorherige endokrine Therapielinie (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Subgruppenanalyse der Subgruppe Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ein Hinweis auf eine deutliche und relevante Effektmodifikation, die in der G-BA-Beratung zur Nutzenbewertung hervorgehoben wurde [18]. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Elacestrant für Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinie. (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,48 [0,26; 0,85]; 0,0112). Die mediane Überlebenszeit im Elacestrant-Arm beträgt für diese Subgruppe 28,71 Monate und für Patientinnen im SoC-Arm lediglich 15,64 Monate. Nahezu verdoppelt sich damit für Patientinnen im Elacestrant-Arm die Überlebenszeit mit einer Erhöhung um 13 Monate. Dieses verdeutlicht die hohe Wirksamkeit von Elacestrant insbesondere bei endokriner Resistenz.

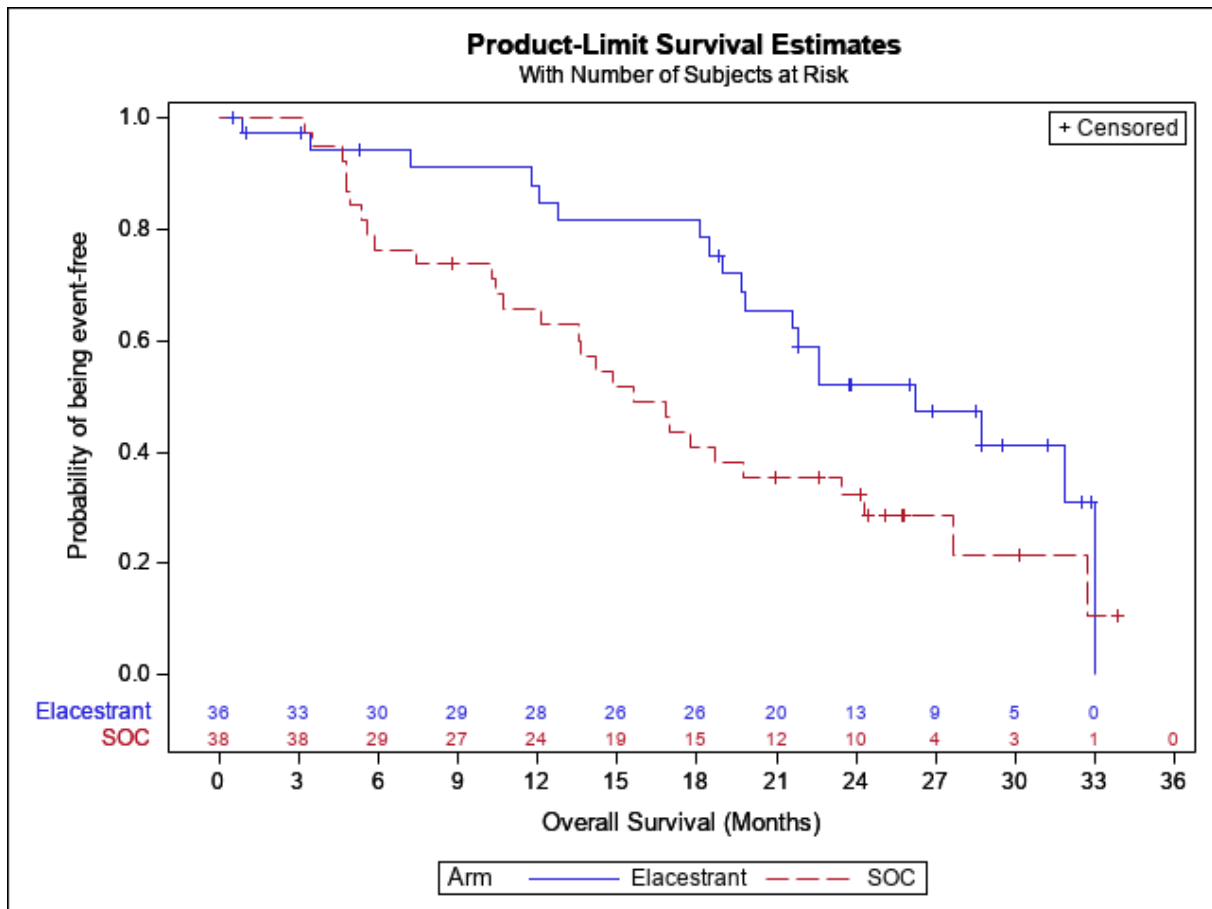


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben, zwei vorherige endokrine Therapielinien (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.2 Morbidität

4.3.1.3.2.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ergaben sich in den Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.2.2 Zeit bis zur Chemotherapie (TTC)

Für den Endpunkt Zeit bis zur Chemotherapie ergaben sich in den Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.3 Patientenberichtete Endpunkte (PRO)**4.3.1.3.2.3.1 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items)**

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt Subgruppe	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Insomnie								
Subgruppe Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium - Interaktionstest: p=0,0160								
1	64	20 (31,3)	6,47 [2,30; 12,75]	56	24 (42,9)	1,87 [0,95; 4,76]	0,42 [0,22; 0,77]	0,0046
2	38	18 (47,4)	1,91 [0,53; 19,12]	40	14 (35,0)	2,79 [1,91; n. b.]	1,51 [0,73; 3,15]	0,2532
Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Für das Symptomitem Insomnie des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Subgruppenanalyse der Subgruppe Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Elacestrant für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie. Für die Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt wird das Ergebnis daher als nicht fazitrelevant erachtet.

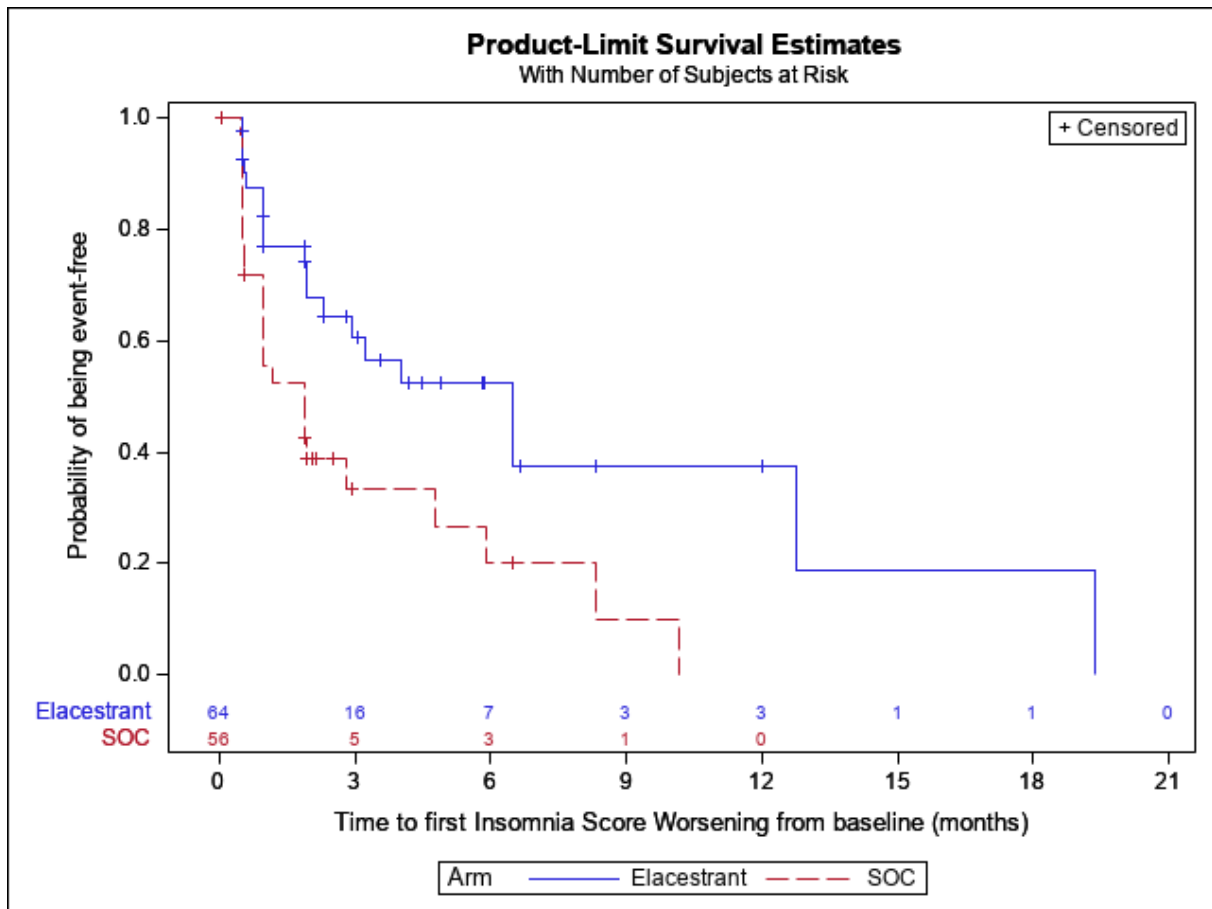


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Insomnie, eine vorherige endokrine Therapielinie (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

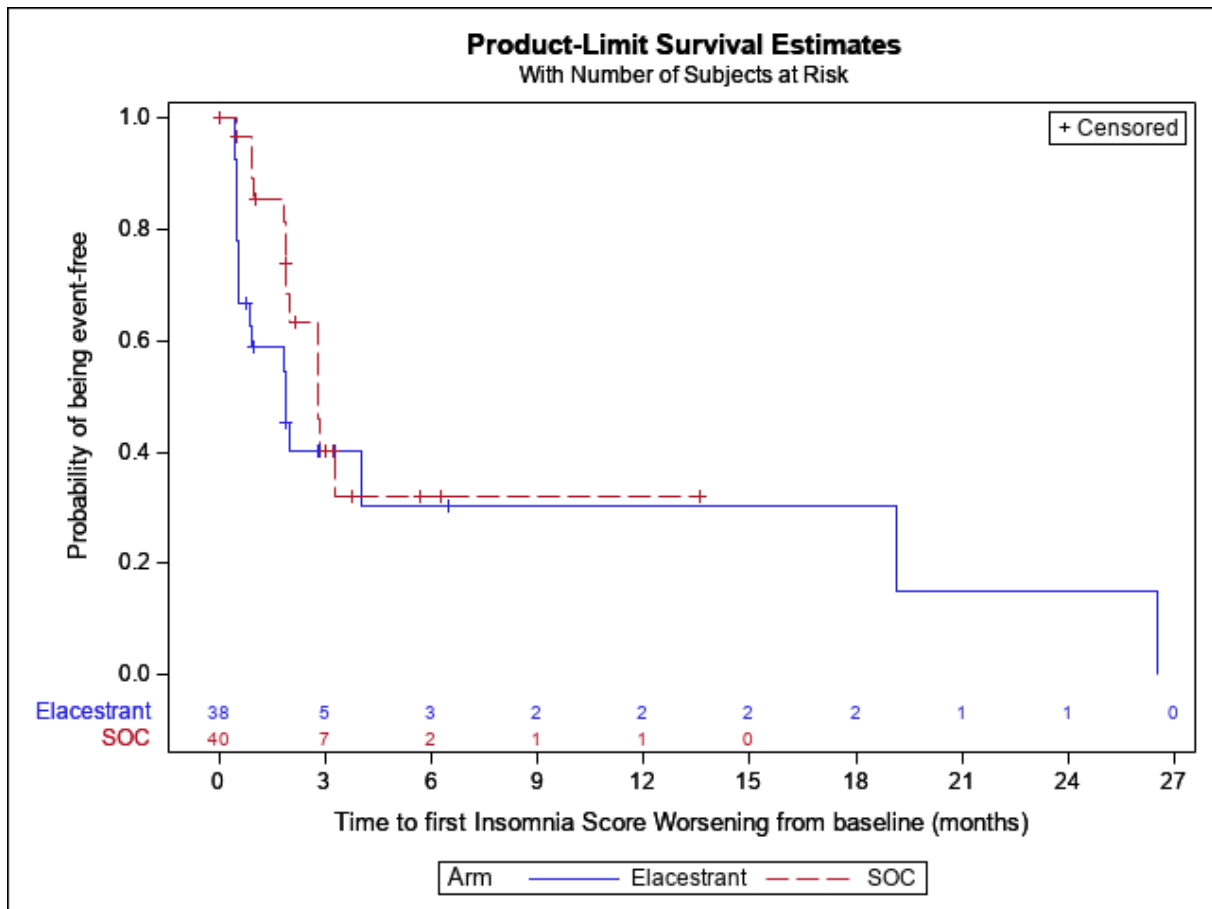


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Insomnie, zwei vorherige endokrine Therapielinien (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.3.2 EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand)

Für den Endpunkt EQ-5D-VAS ergaben sich in den Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**4.3.1.3.2.3.1 EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)**

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt Subgruppe	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Rollenfunktion								
Subgruppe Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium - Interaktionstest: p=0,0357								
1	64	35 (54,7)	1,91 [0,99; 4,67]	56	22 (39,3)	1,87 [0,95; 2,79]	0,82 [0,48; 1,42]	0,4859
2	38	19 (50,0)	2,30 [0,59; 15,64]	40	8 (20,0)	n. b. [1,91; n. b.]	2,46 [1,09; 6,03]	0,0308
Kognitive Funktion								
Subgruppe ECOG-PS zu Baseline - Interaktionstest: p=0,0115								
0	59	21 (35,6)	8,31 [2,92; 8,41]	51	16 (31,4)	2,79 [1,87; 13,57]	0,63 [0,32; 1,24]	0,1599
1	43	20 (46,5)	0,95 [0,79; 3,68]	45	14 (31,1)	2,83 [2,30; n. b.]	2,03 [1,03; 4,13]	0,0424
Emotionale Funktion								
Subgruppe ECOG-PS zu Baseline - Interaktionstest: p=0,0437								
0	59	19 (32,2)	6,67 [2,83; 11,99]	51	13 (25,5)	3,12 [2,79; 4,76]	0,53 [0,24; 1,15]	0,0942
1	43	17 (39,5)	3,22 [1,51; 6,47]	45	13 (28,9)	2,86 [2,33; 6,28]	1,44 [0,68; 3,13]	0,3622
Subgruppe Vorhandensein von viszerale Metastasen - Interaktionstest: p=0,0292								
Ja	72	25 (34,7)	2,83 [1,51; 7,56]	69	17 (24,6)	3,12 [2,79; 6,28]	1,30 [0,69; 2,49]	0,4272
Nein	30	11 (36,7)	6,51 [6,47; n. b.]	27	9 (33,3)	2,83 [2,33; 5,91]	0,34 [0,13; 0,90]	0,0204

Endpunkt Subgruppe	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Soziale Funktion								
Subgruppe Region - Interaktionstest: p=0,0207								
Europa	54	28 (51,9)	1,91 [0,99; 6,44]	43	18 (41,9)	2,83 [0,99; 4,63]	0,94 [0,51; 1,74]	0,8384
Nord-Amerika	32	7 (21,9)	13,17 [0,99; n. b.]	37	12 (32,4)	1,91 [0,99; n. b.]	0,41 [0,13; 1,12]	0,0829
Asien	8	3 (37,5)	0,77 [0,53; n. b.]	14	4 (28,6)	n. b. [0,56; n. b.]	2,09 [0,40; 9,80]	0,3366
Andere	8	4 (50,0)	2,83 [0,99; n. b.]	2	2 (100)	1,18 [0,49; n. b.]	0,19 [0,02; 1,62]	0,0685
Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die Subgruppenanalysen Hinweise auf Effektmodifikationen.

Für die Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Subgruppenanalyse der Subgruppe Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Elacestrant für Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien. Das Ausmaß des Effekts ist nicht mehr als geringfügig und wird daher als nicht fazitrelevant erachtet. Für die Frauen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Aufgrund der erhöhten Verzerrung auf Hauptanalyseebene wird auch auf Subgruppenebene von einer erhöhten Verzerrung der Subgruppenergebnisse ausgegangen und daher auch die weiteren Ergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet.

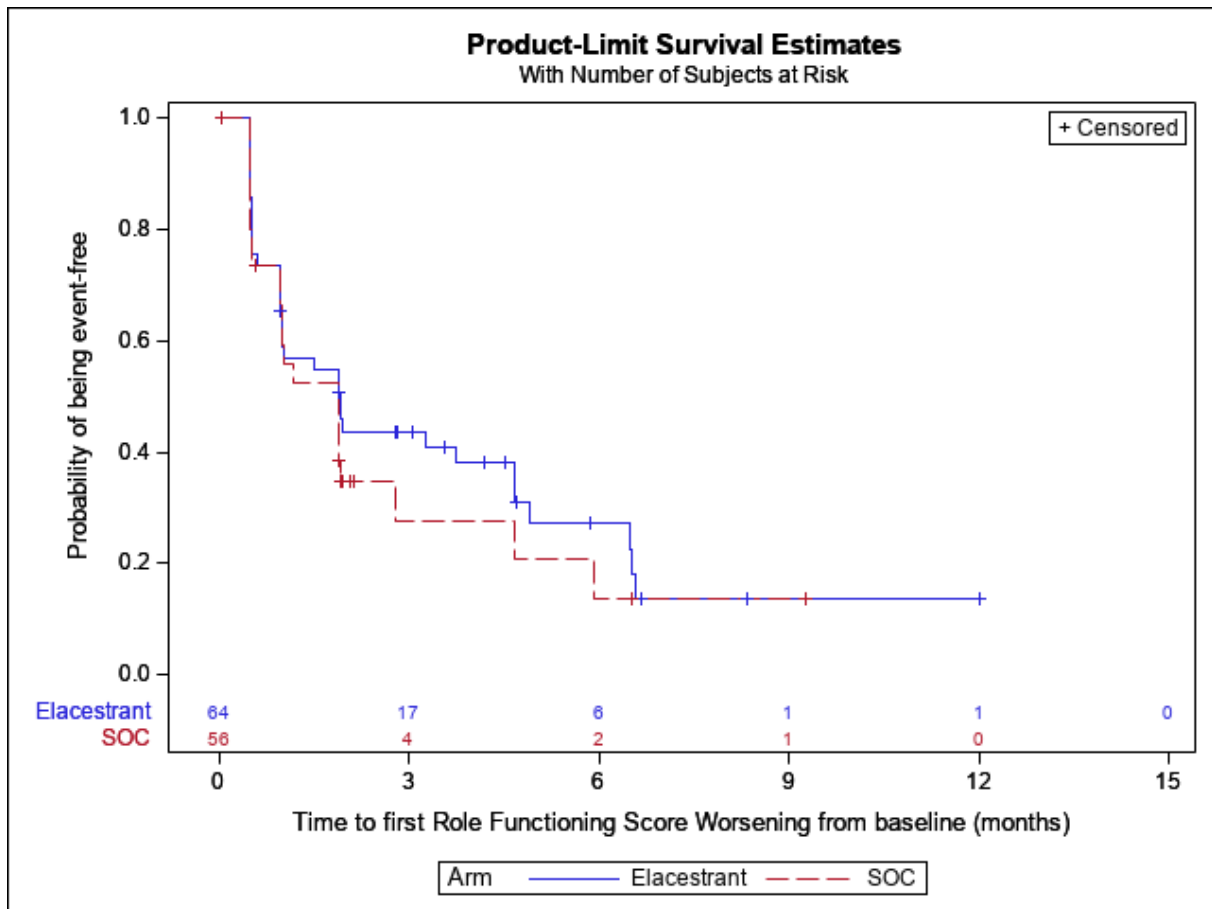


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion, eine vorherige endokrine Therapielinie (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

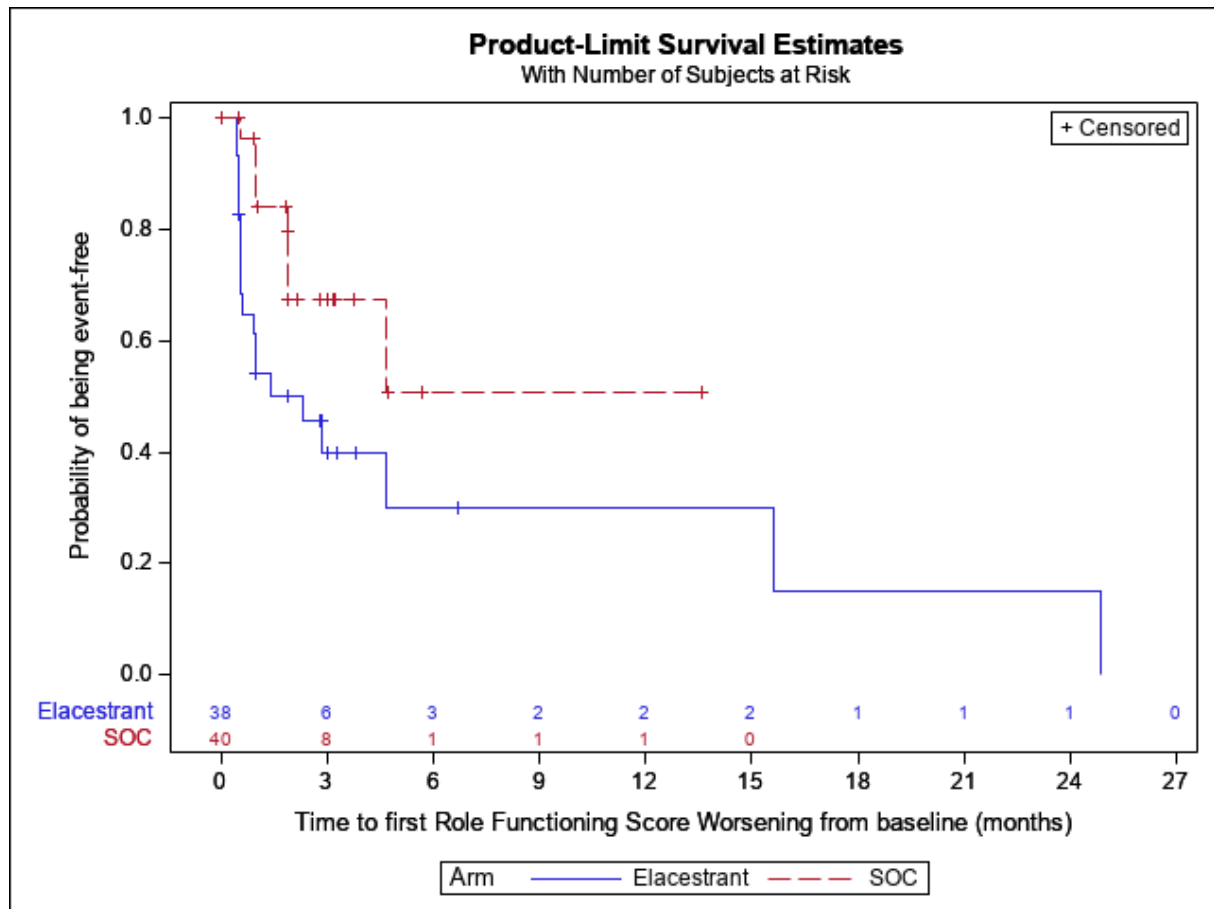


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion, zwei vorherige endokrine Therapielinien (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

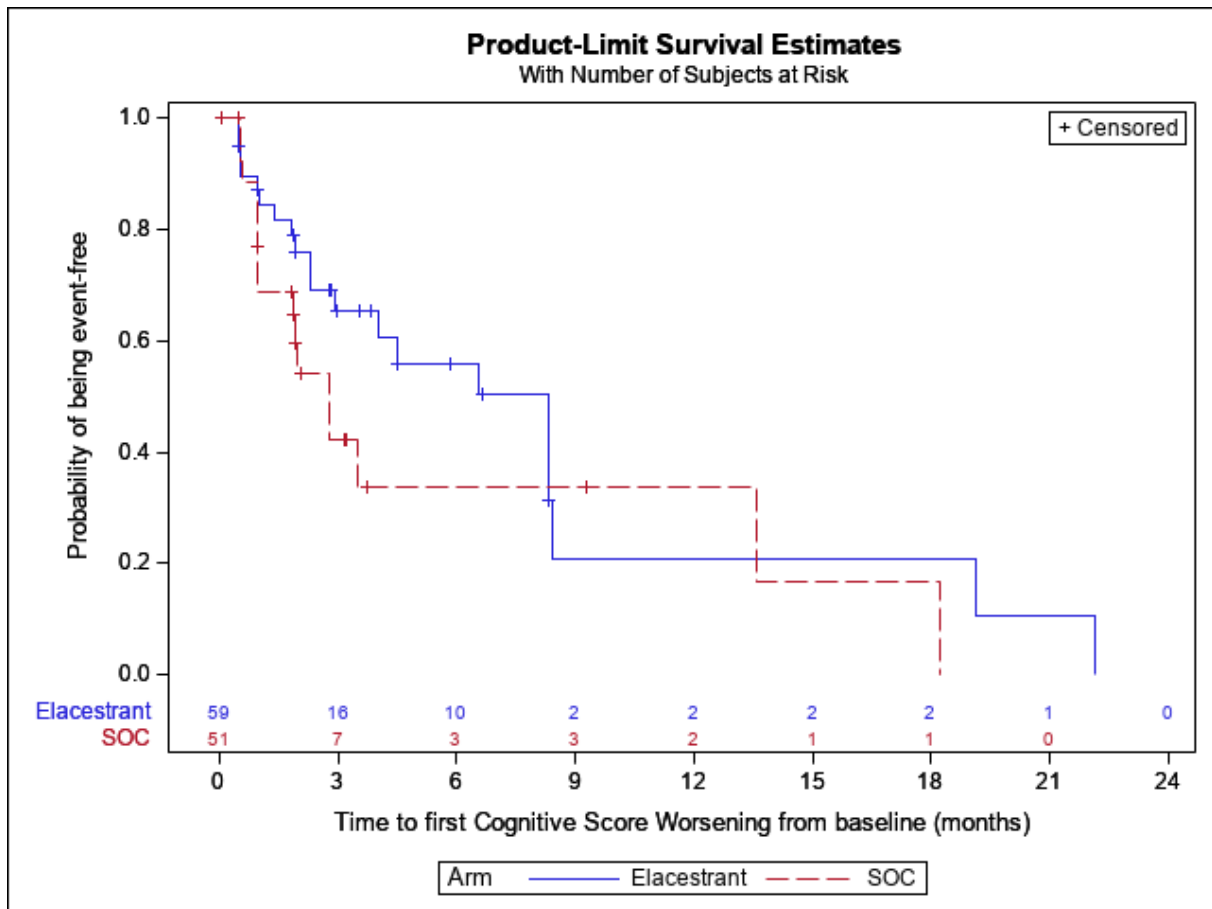


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion, ECOG-PS zu Baseline = 0 (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

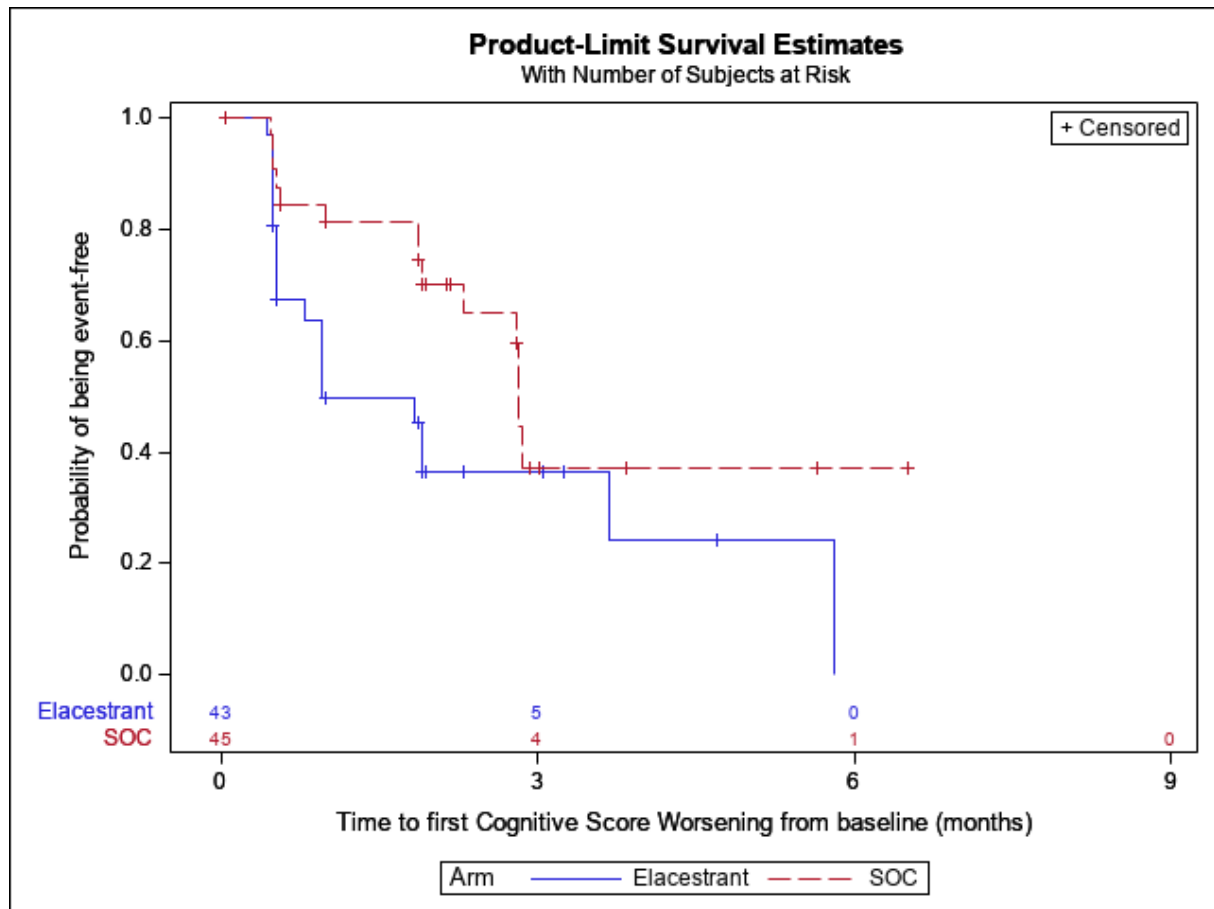


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion, ECOG-PS zu Baseline = 1 (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

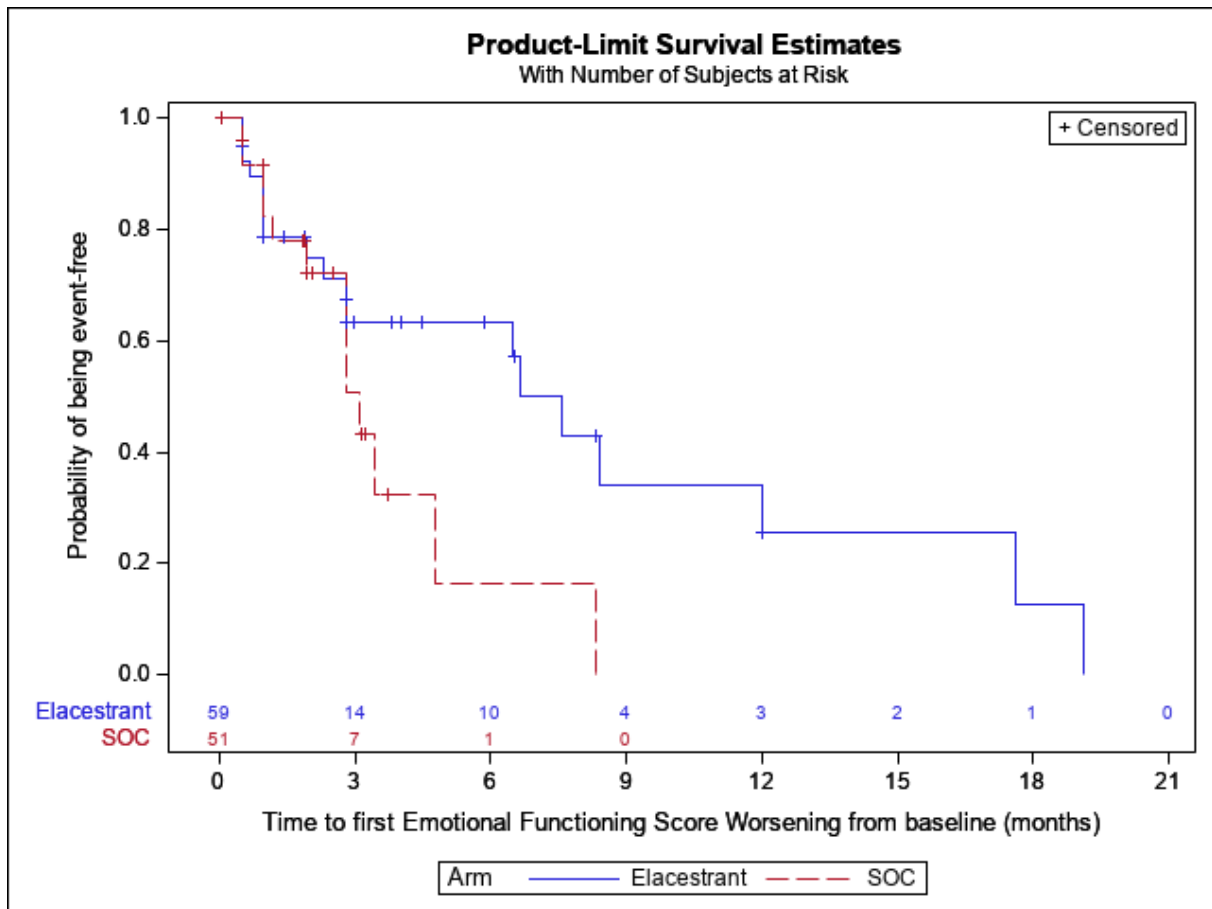


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion, ECOG-PS zu Baseline = 0 (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

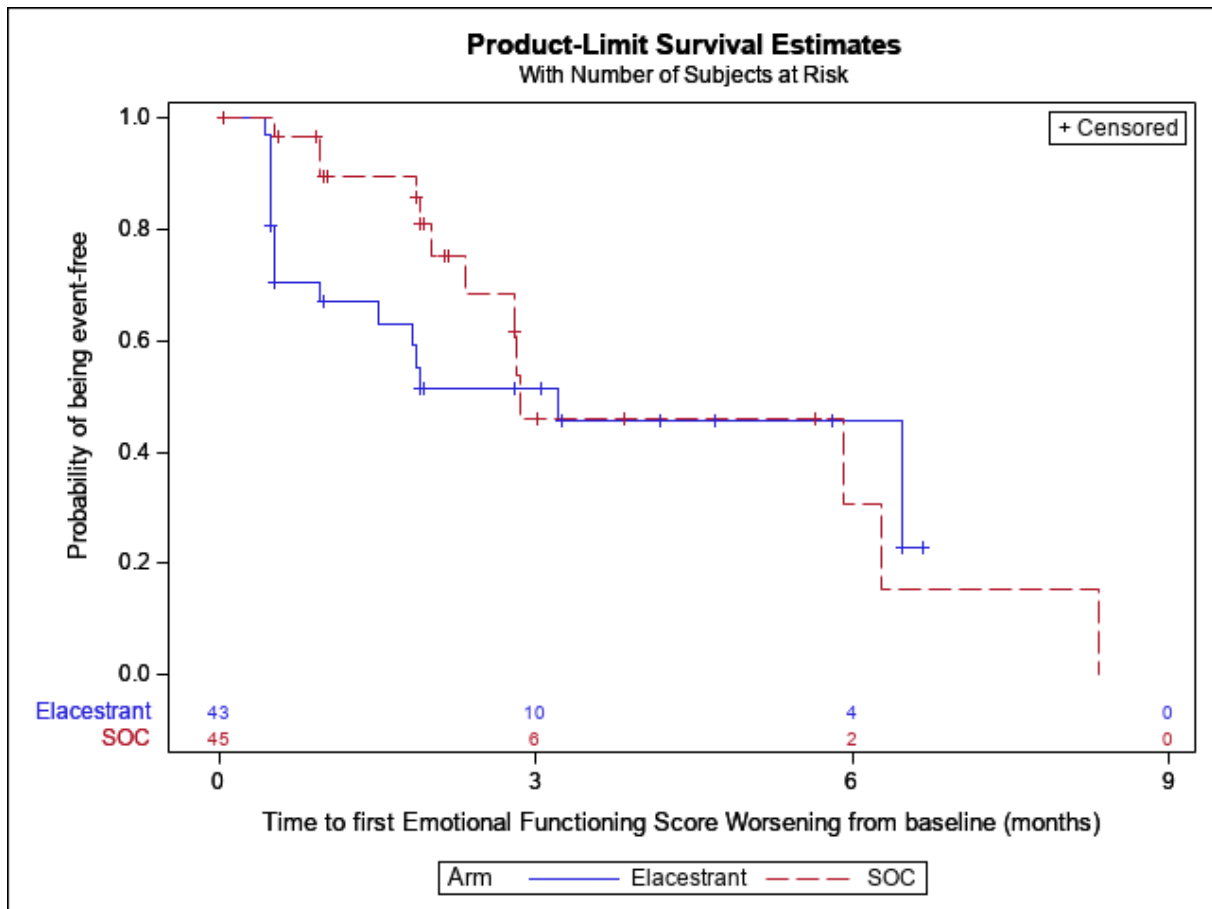


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion, ECOG-PS zu Baseline = 1 (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

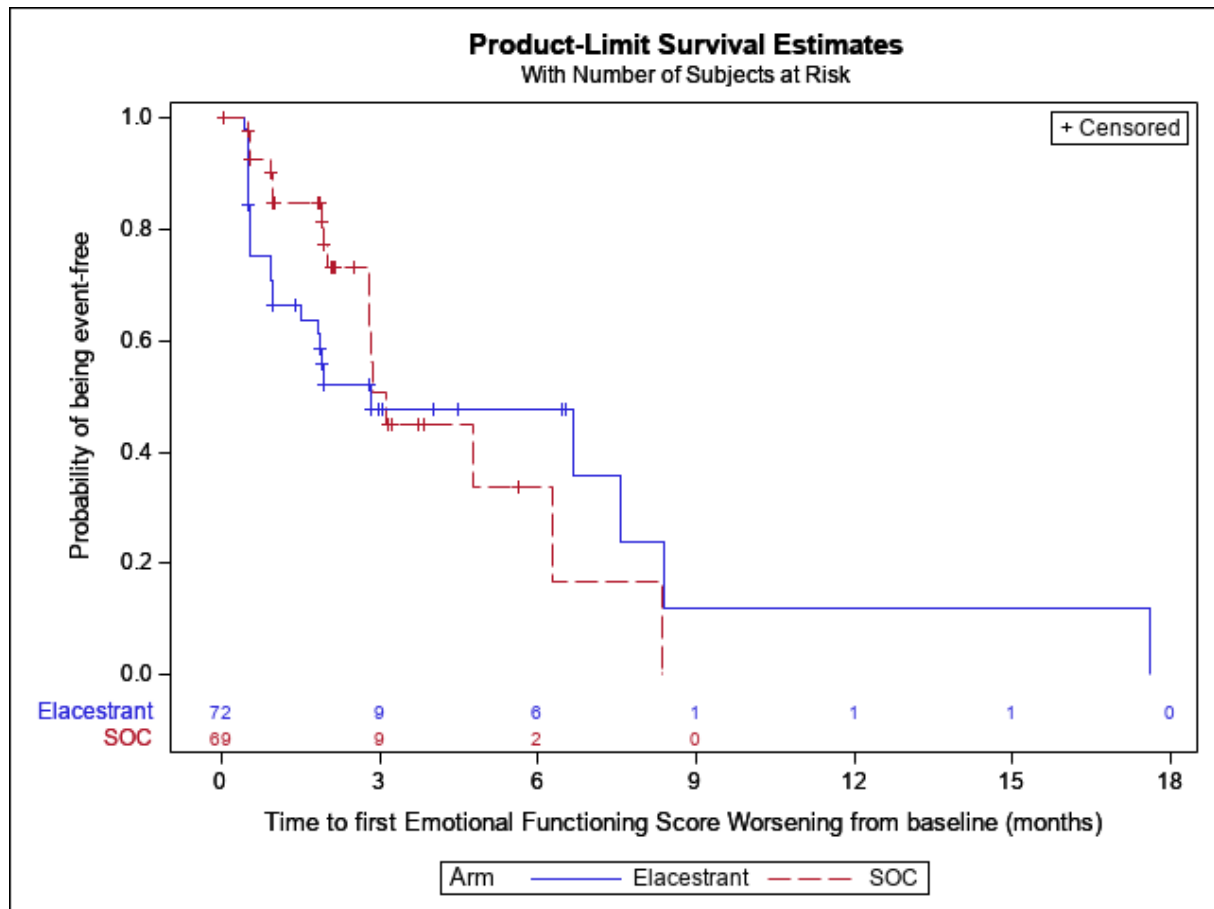


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion, Vorhandensein von viszerale Metastasen (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

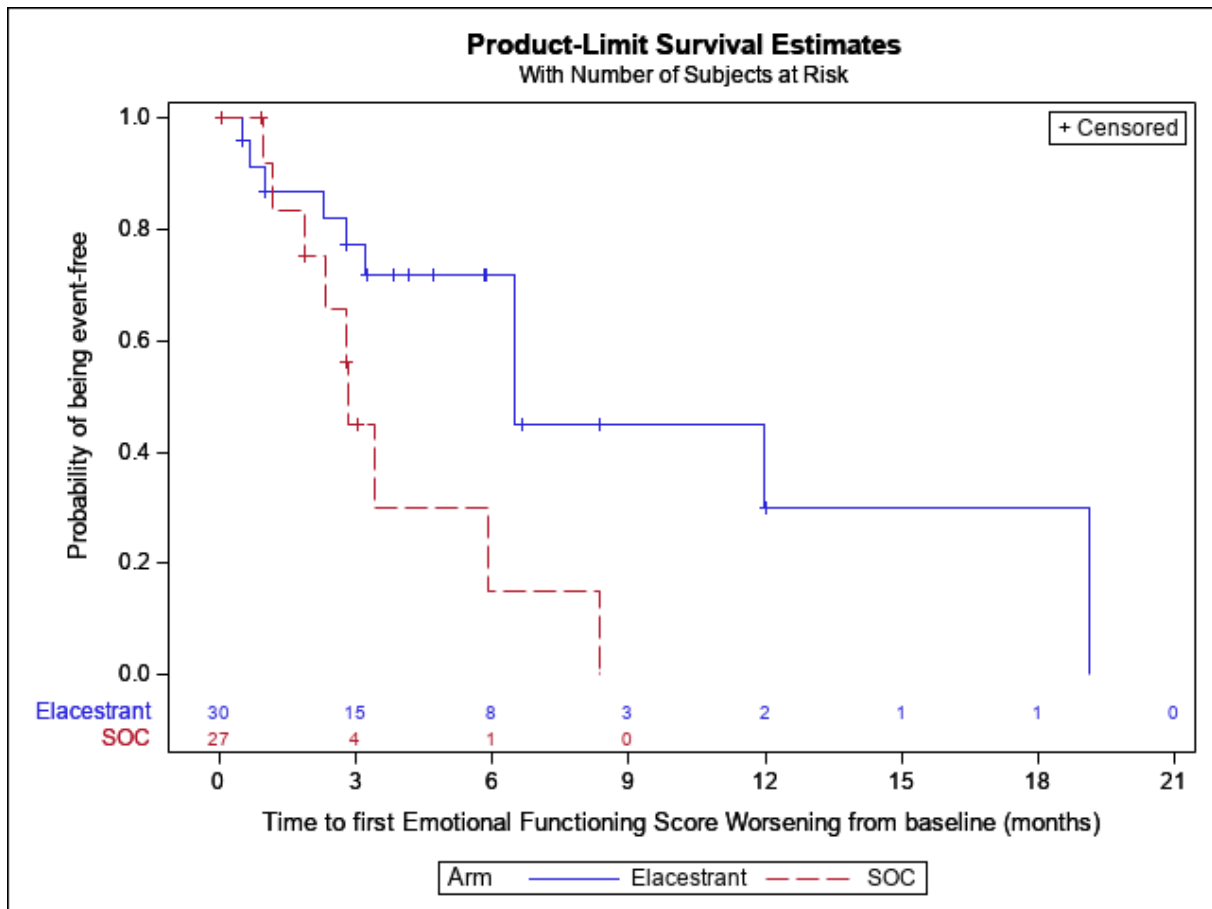


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion, kein Vorhandensein von viszerale Metastasen (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

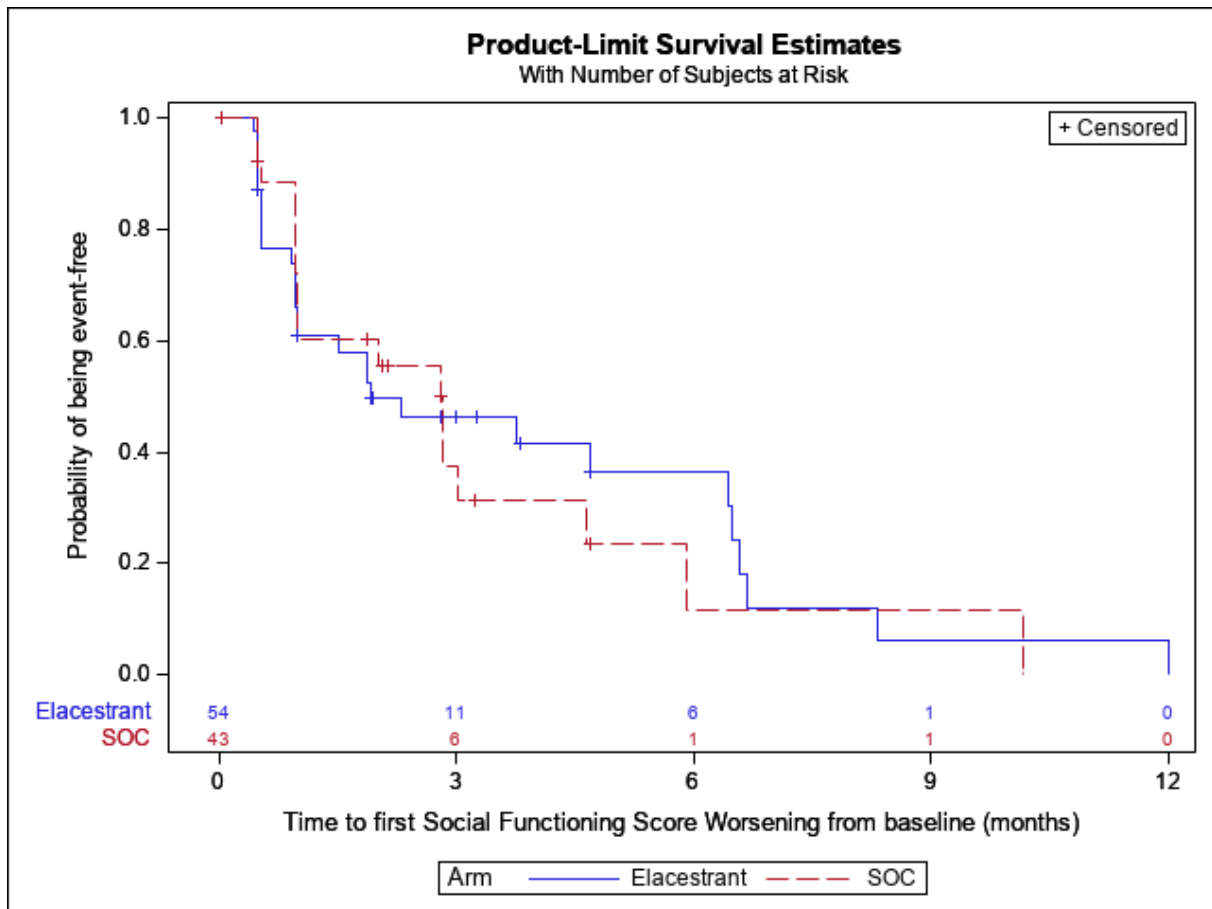


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion, Region Europa (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

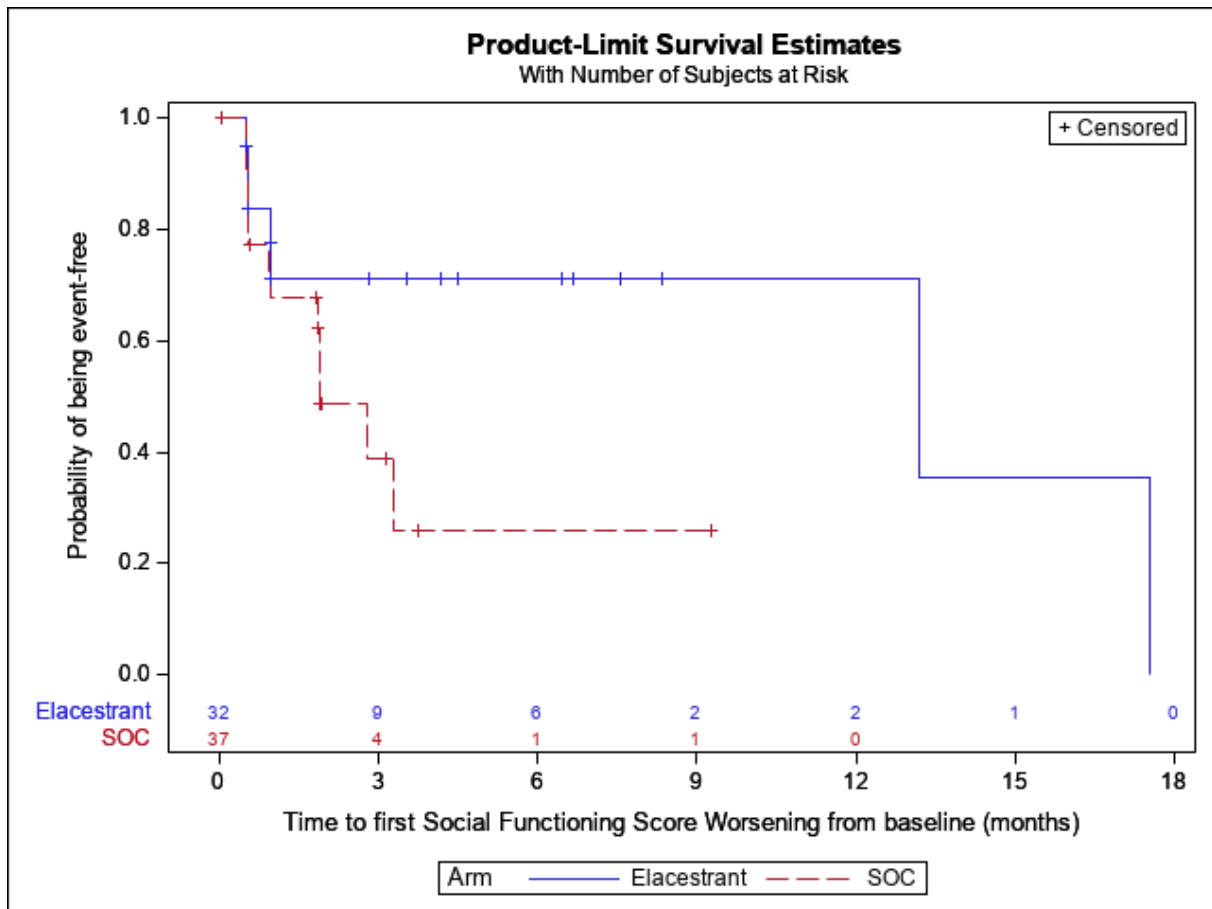


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion, Region Nord-Amerika (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

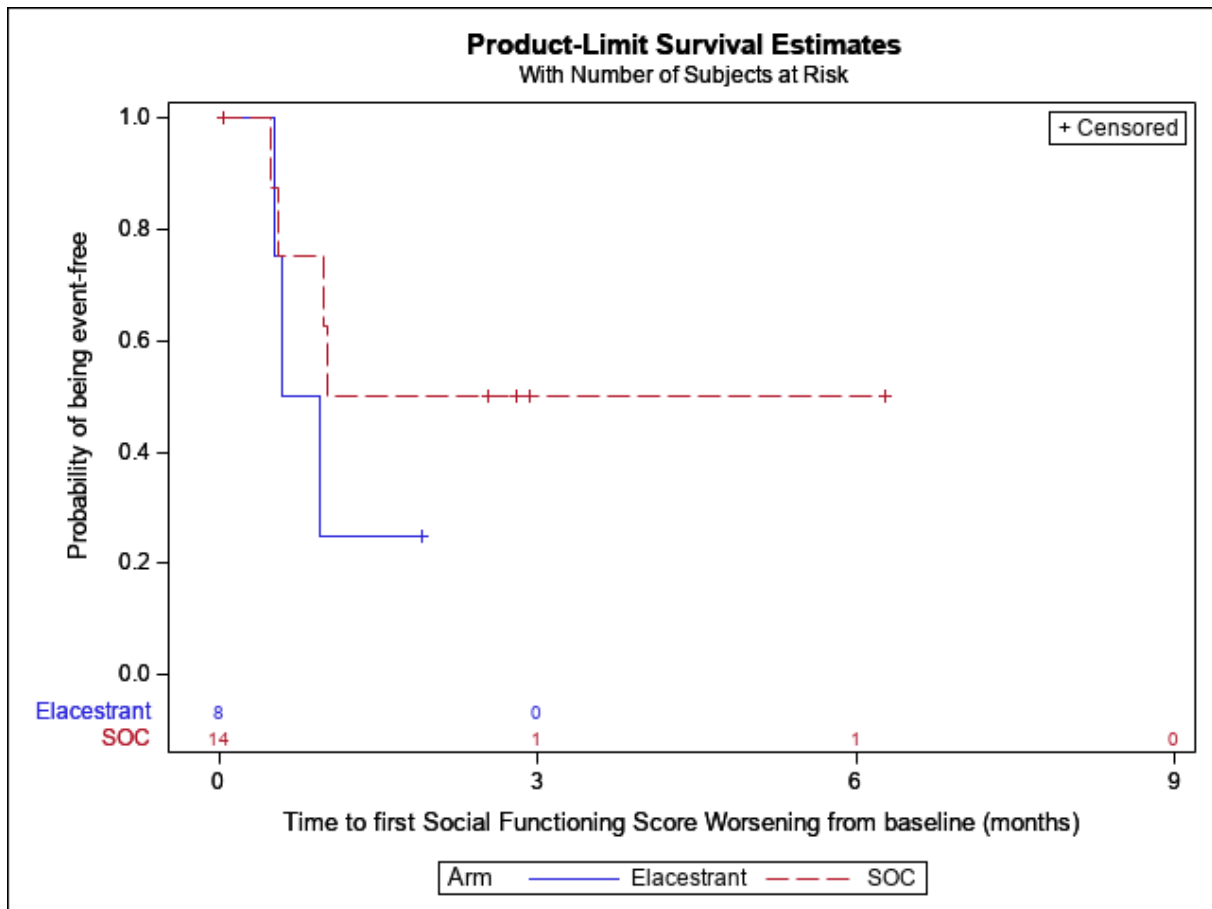


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion, Region Asien (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

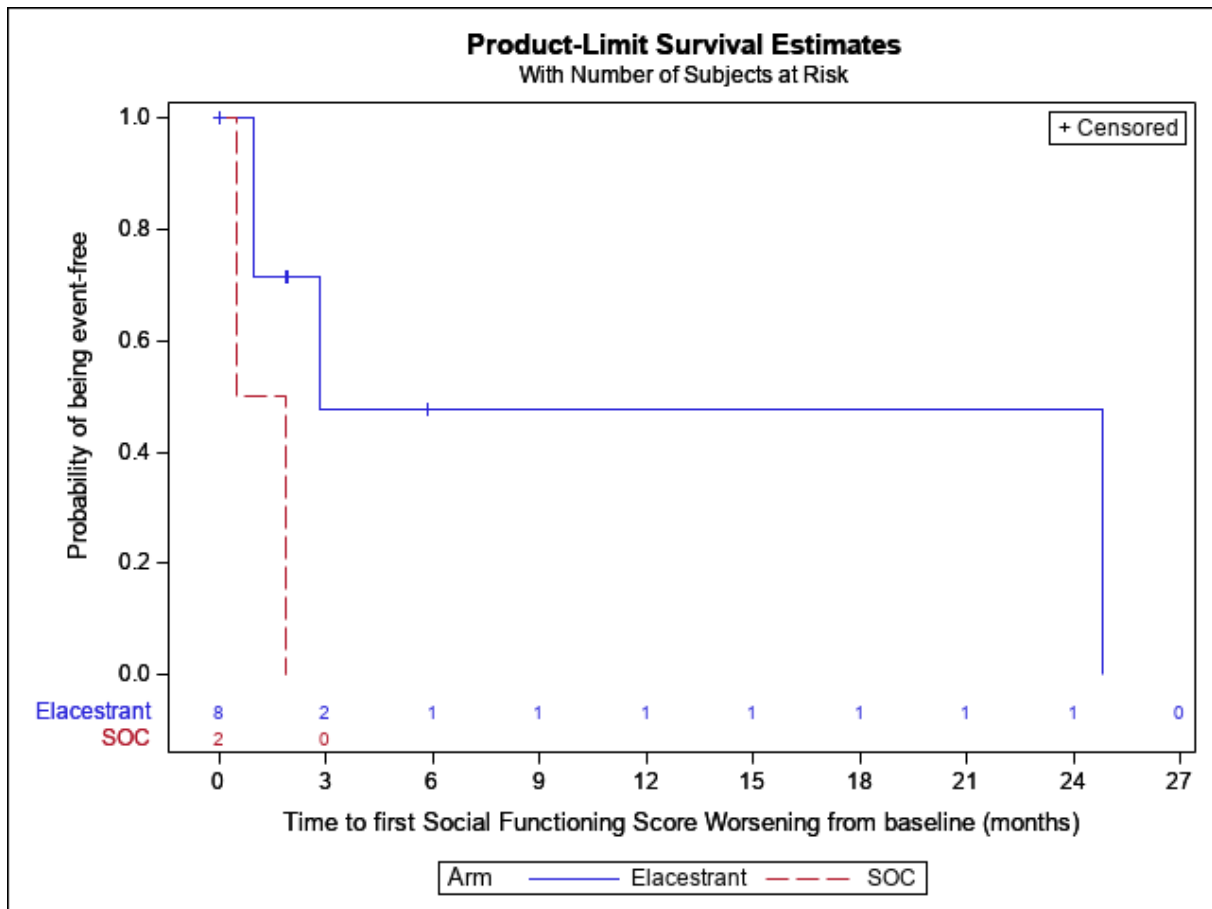


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zum EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion, Region Andere (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.4 Sicherheit

4.3.1.3.2.4.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtraten UE mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt Subgruppe	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
UE unabhängig vom Schweregrad								
Subgruppe Vorbehandlung mit Fulvestrant - Interaktionstest: p=0,0134								
Ja	27	26 (96,3)	0,10 [0,07; 0,33]	26	21 (80,8)	0,54 [0,39; 0,82]	2,03 [1,14; 3,66]	0,0185
Nein	75	66 (88,0)	0,39 [0,13; 0,53]	65	59 (90,8)	0,36 [0,07; 0,53]	0,82 [0,58; 1,17]	0,2902
Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad zeigte sich in der Subgruppe Vorbehandlung mit Fulvestrant eine statistisch signifikante Effektmodifikation zuungunsten von Elacestrant. Aufgrund der erhöhten Verzerrung auf Hauptanalyseebene wird auch auf Subgruppenebene von einer erhöhten Verzerrung der Subgruppenergebnisse ausgegangen und das Ergebnis daher als nicht fazitrelevant erachtet.

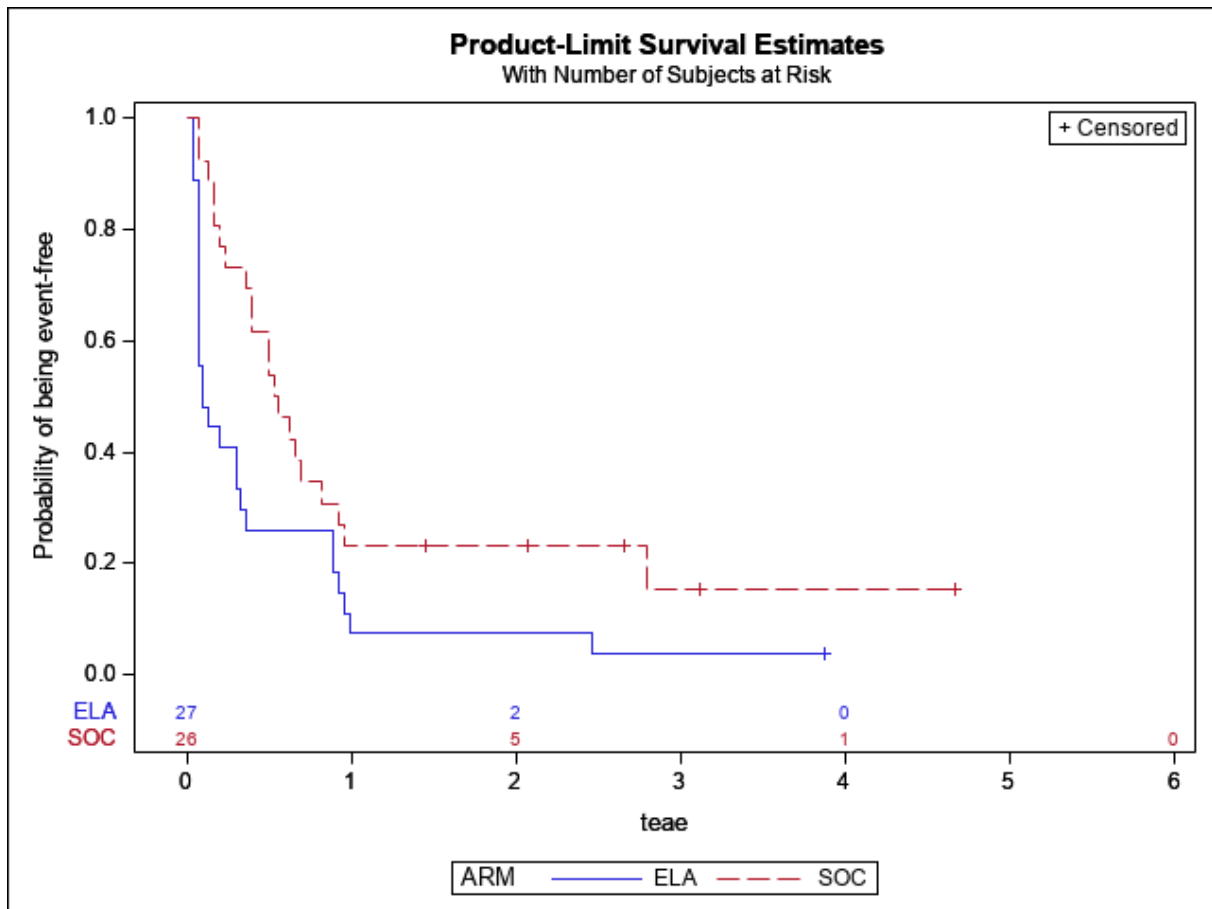


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zu den UE, UE unabhängig vom Schweregrad, Vorbehandlung mit Fulvestrant (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

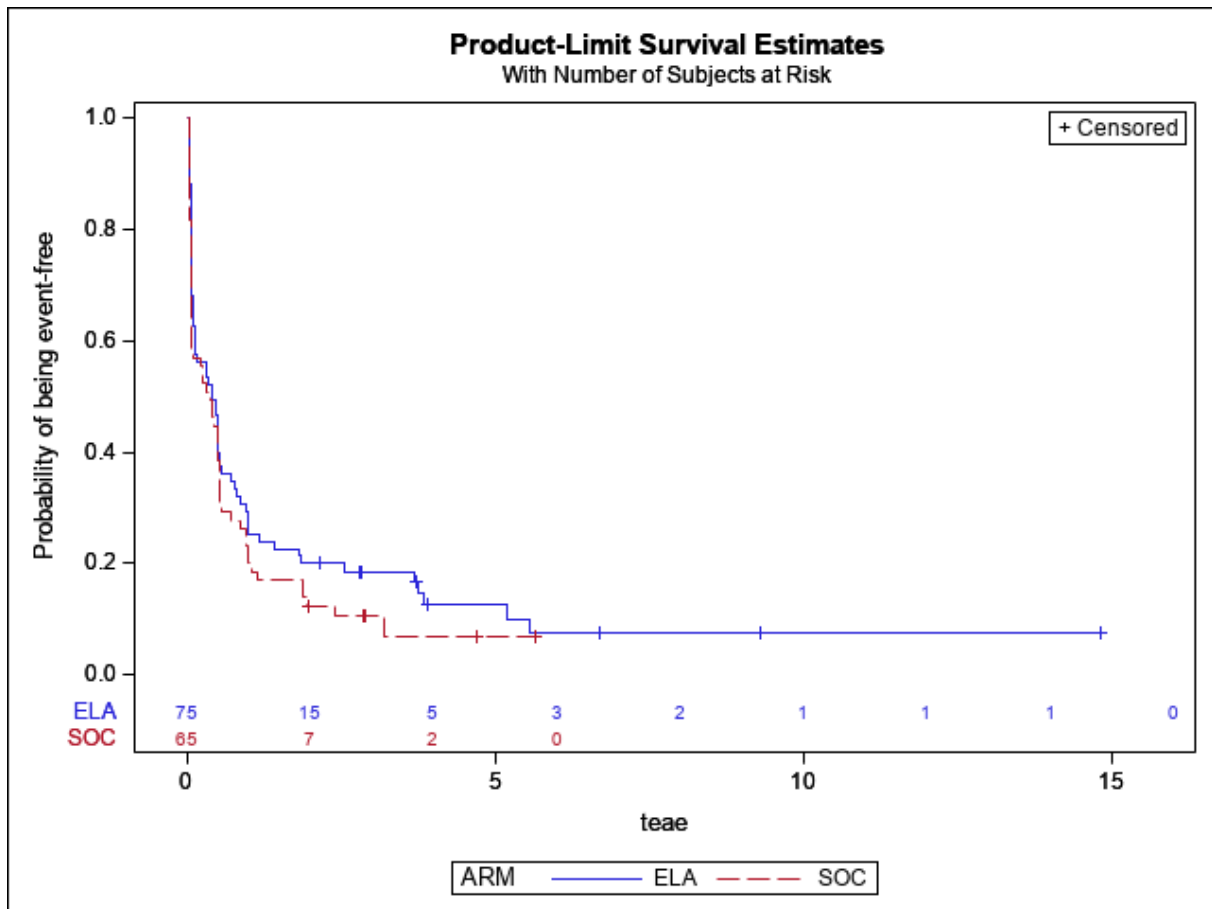


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zu den UE, UE unabhängig vom Schweregrad, keine Vorbehandlung mit Fulvestrant (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.4.2 UE differenziert nach SOC und PT

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD)

Endpunkt	Elacestrant			SoC			Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Subgruppe Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium - Interaktionstest: p=0,0193								
1	64	41 (64,1)	1,86 [0,62; 5,19]	52	11 (21,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	4,00 [2,13; 8,18]	<0,0001
2	38	25 (65,8)	1,03 [0,89; 12,32]	39	19 (48,7)	3,71 [2,40; 4,57]	1,31 [0,70; 2,48]	0,4026
Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT zeigte sich in der Subgruppe Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Elacestrant für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie. Für die Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt wird das Ergebnis daher als nicht fazitrelevant erachtet.

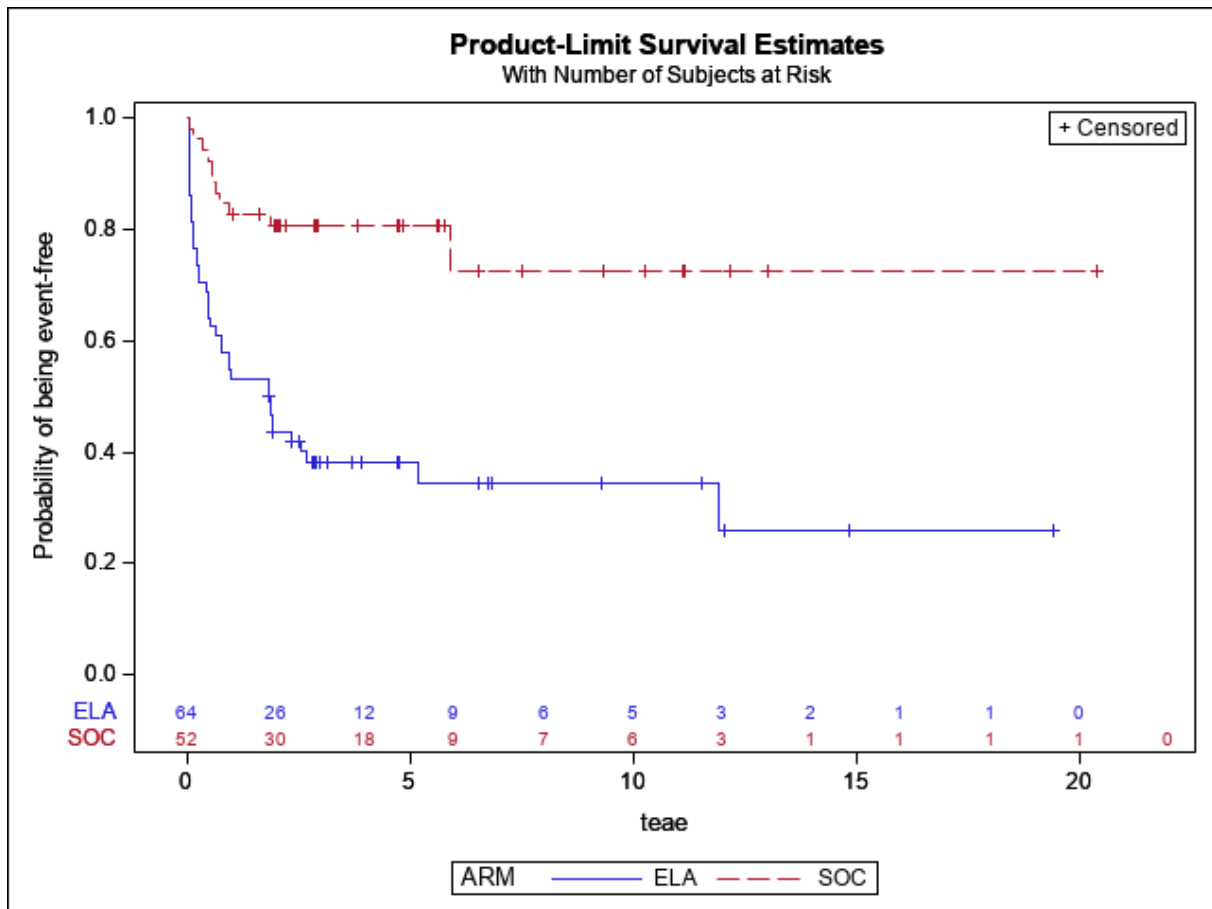


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zu UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, eine vorherige endokrine Therapielinie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

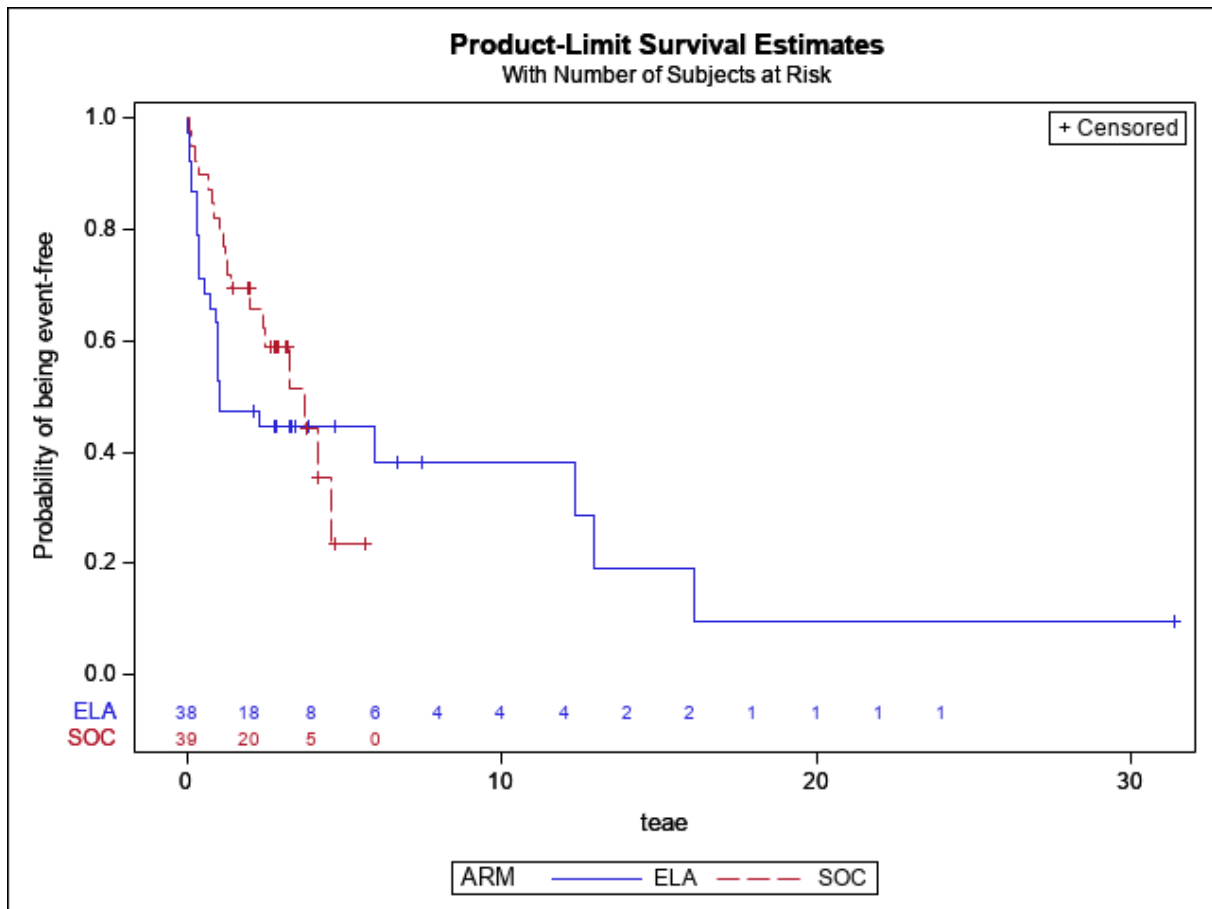


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalyse zu UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT, zwei vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (Studie EMERALD)

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Es entfällt die Darstellung von Subgruppenanalysen für schwere UE sowie SUE nach SOC und PT, da bereits auf Hauptanalyseebene sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse zeigten.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Es wurden folgende Datenquellen der Studie EMERALD herangezogen:

- Studienbericht [53]
- Studienprotokoll [60]
- Statistischer Analyseplan [61]
- Studienregistereinträge [1, 47-52]
- Studienpublikationen [45, 46, 54]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-51: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant wurde die RCT EMERALD herangezogen. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit einer 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, mit Elacestrant im Vergleich zu SoC unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan. Die Aussagekraft der Studie kann aus nachfolgenden Gründen als hoch angesehen werden: Bei der RCT EMERALD handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. Damit entspricht die Studie EMERALD dem höchsten Evidenzgrad (Evidenzstufe Ib). Die Daten der Studie EMERALD sind aufgrund der Patientenpopulation, der Fallzahl, der Studiendauer, der Intervention, der zVT und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation geeignet. Die im Dossier dargestellte Datenlage erlaubt somit eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Elacestrant gegenüber der zVT.

In der Studie EMERALD wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Trotz des offenen Studiendesigns der Studie EMERALD war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig. Die Studienqualität wird insgesamt als hoch bewertet.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Chemotherapie sowie die schweren UE und SUE als niedrig und für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 (Morbidität und Lebensqualität), EQ-5D-VAS sowie die UE unabhängig vom Schweregrad durch die subjektive Wahrnehmung der Patient*innen und der Prüfmittel*innen aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

Es fand eine wie folgt getrennte Darstellung der Zielpopulation gemäß der vom G-BA vergebenen zVT statt:

- Teilpopulation A1: Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit *ESR1*-Mutation, bei denen es nach mindestens einer endokrinen Therapielinie zur Progression gekommen ist.
- Teilpopulation A2: Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit *ESR1*-Mutation, bei denen es nach mindestens einer endokrinen Therapielinie zur Progression gekommen ist.

Für die Teilpopulation A1 wurden die Ergebnisse entsprechend der Modulvorlage in den Abschnitten 4.3.1.3.1 und 4.3.1.3.2 dargestellt. Es wurden insgesamt 198 Patientinnen entsprechend des Anwendungsgebiets von Elacestrant in die Teilpopulation A1 eingeschlossen. Auf Basis der beschriebenen hohen Aussagekraft der RCT EMERALD ist eine Ableitung der Aussagekraft der Nachweise der Kategorie „Hinweis“ möglich.

Für die Teilpopulation A2 liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor, da in der Studie EMERALD keine Männer mit *ESR1*-Mutation eingeschlossen wurden, weshalb eine Ableitung des Zusatznutzens anhand der RCT EMERALD nicht möglich ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Grundsätzlich ist fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs nicht heilbar. Das vorrangige Ziel besteht in der Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und geringen Nebenwirkungen [4, 5]. Die Prognose für Patient*innen mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist durch das Auftreten von Rezidiven allgemein ungünstig.

Vom Zeitpunkt der Diagnose und mit zunehmender Exposition endokriner Therapien nehmen vor allem Sekundärresistenzen durch therapiebedingte Selektion und der damit verbundenen Anreicherung mutierter Zellklone immer weiter zu [6, 7]. Sekundäre Resistenzen, auch erworbene Resistenzen genannt, sind als das Ergebnis eines Selektionsdrucks endokriner Therapien auf die Krebszellen zu verstehen. Diese sind mit einem schlechten Krankheitsverlauf assoziiert und betreffen einen großen Teil der Patient*innen im Anwendungsgebiet, vor allem nach Behandlung mit einem oder mehreren Aromatasehemmer(n) [8, 9].

Resistenzmechanismen gegenüber Aromatasehemmern stehen häufig im Zusammenhang mit Mutationen im *ESR1*-Gen, welche eine Liganden-unabhängige Aktivierung des ER bewirken [8, 10, 11]. Die Prävalenz solcher *ESR1*-Mutationen erhöht sich im metastasierten Stadium mit der Anzahl und Dauer vorheriger endokriner Therapielinien [8, 12-15]. Dadurch ist die Prognose von Patient*innen mit *ESR1*-mutiertem Brustkrebs nochmals schlechter als die ohnehin schon schlechte Prognose bei Patient*innen ohne *ESR1*-Mutation [16]. Folglich haben vor allem Patient*innen mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie fortgeschritten ist, einen hohen therapeutischen Bedarf an neuen Arzneimitteln, welche die entstandenen Resistenzen überwinden und eine Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und geringen Nebenwirkungen ermöglichen. Gleichzeitig kann eine *ESR1*-Mutation einen Prädiktor für neue Therapien darstellen und eine individualisierte und zielgerichtete Therapie ermöglichen.

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

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur Chemotherapie deuten die medianen Zeiten bis zum Ereignis mit 20 Monaten für SoC im Vergleich zu 6 Monaten für Elacestrant auf Vorteile hin. In Anbetracht der Nebenwirkungen einer Chemotherapie und dem damit verbundenen Verlust an Lebensqualität kann auch dies als klinisch bedeutsamer Vorteil interpretiert werden. Ein weiterer Vorteil von Elacestrant liegt in der einmal täglichen oralen Gabe, die es den Patient*innen ermöglicht, die Therapie von zu Hause aus weiterzuführen. Außerdem entfallen

durch die orale Gabe auch Schmerzen an der Injektionsstelle, wie sie bei der Behandlung mit Fulvestrant durch die intramuskuläre Injektion entstehen können. Auftretende Symptome und Nebenwirkungen wie Appetitverlust oder Übelkeit dagegen sind im klinischen Alltag gut kontrollier- und handhabbar und entsprechen denen einer endokrinen Therapie.

Die nachfolgende Tabelle 4-61 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse für die Teilpopulation A1 zusammen. Für Teilpopulation A2 werden keine Daten dargestellt, da für diese Teilpopulation keine bewertungsrelevanten Daten vorliegen: In die Studie EMERALD wurden insgesamt 7 Männer eingeschlossen, 6 Männer wurden in den Elacestrant-Arm randomisiert und ein Patient wurde in den SoC-Arm randomisiert. Keiner dieser Männer wies eine *ESRI*-Mutation auf.

Tabelle 4-61: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte (Studie EMERALD; Teilpopulation A1^a)

Endpunkt/ Operationalisierung	Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (Monate) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Mortalität		
OS	25,30 vs. 24,28 0,91 [0,61; 1,35] p=0,6250	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie	22,57 vs. 32,62 1,49 [0,87; 2,63] p=0,1499	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien	28,71 vs. 15,64 0,48 [0,26; 0,85] p= 0,0112	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
PFS	3,75 vs. 1,87 0,55 [0,38; 0,79] p= 0,0012	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
TTC	19,55 vs. 6,01 0,80 [0,54; 1,18] p=0,2530	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt/ Operationalisierung	Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (Monate) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<i>EORTC QLQ-C30</i>		
Fatigue	0,99 vs. 1,87 0,97 [0,65; 1,46] p=0,8962	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Übelkeit und Erbrechen	1,02 vs. 2,10 1,57 [0,99; 2,54] p=0,0617	
Schmerzen	1,87 vs. 1,94 1,17 [0,78; 1,79] p=0,4446	
Appetitverlust	1,91 vs. 4,67 2,05 [1,20; 3,64] p= 0,0097	
Diarrhö	6,47 vs. 2,92 0,95 [0,54; 1,68] p=0,8498	
Dyspnoe	2,83 vs. 2,10 0,76 [0,46; 1,26] p=0,3172	
Obstipation	4,90 vs. 4,63 0,83 [0,47; 1,44] p=0,4625	
Insomnie	3,22 vs. 2,00 0,74 [0,46; 1,18] p=0,2122	
Finanzielle Schwierigkeiten	13,17 vs. 12,68 1,03 [0,51; 2,17] p=0,9119	
EQ-5D-VAS	8,31 vs. 10,25 1,00 [0,60; 1,68] p=0,9814	Zusatznutzen nicht belegt

Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>EORTC QLQ-C30</i>		
Physische Funktion	1,94 vs. 1,94 0,96 [0,60; 1,55] p=0,9306	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	1,91 vs. 1,91 1,28 [0,81; 2,04] p=0,2904	
Kognitive Funktion	3,68 vs. 2,83 1,10 [0,67; 1,83] p=0,7415	
Emotionale Funktion	6,47 vs. 2,86 0,94 [0,55; 1,64] p=0,8222	
Soziale Funktion	3,75 vs. 2,79 0,83 [0,51; 1,33] p=0,4227	
Globaler Gesundheitsstatus	2,83 vs. 2,83 0,89 [0,57; 1,43] p=0,6186	
Sicherheit		
<i>UE</i>		
UE unabhängig vom Schweregrad	0,30 vs. 0,43 1,04 [0,77; 1,40] p=0,8405	Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	n. b. vs. 13,14 1,08 [0,61; 1,96] p=0,7872	
SUE	n. b. vs. n. b. 1,07 [0,46; 2,61] p=0,8763	
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	n. b. vs. n. b. 1,26 [0,36; 4,95] p=0,7169	
<i>UE differenziert nach SOC und PT: UE unabhängig vom Schweregrad, schwerwiegende UE, schwere UE</i>		Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt ^c
<p>a: Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i>-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.</p> <p>b: Der Unterschied bei dem Symptom Appetitverlust wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.</p> <p>c: Die Ergebnisse sind Abschnitt 4.3.1.3.1.4 zu entnehmen. Die Darstellung entfällt, da die Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

In der Studie EMERALD zeigt sich in der Zielpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben ein positiver Trend zugunsten von Elacestrant, (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]; p-Wert: 0,91 [0,61; 1,35]; 0,6250). Die ergänzend zur Ereigniszeitanalyse berechneten Landmark-Analysen für das Gesamtüberleben unterstützen die dargestellten Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

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

Fazit für die Nutzenkategorie Mortalität

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das Fortschreiten einer Brustkrebserkrankung hat neben den therapeutischen Konsequenzen einer Behandlungsumstellung nachweislich negative Folgen für die Lebensqualität und das alltägliche Leben der Patient*innen [5, 22]. So zeigte beispielsweise eine Analyse des deutschen PRAEGNANT-Registers einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer progredienten Brustkrebserkrankung und Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [22]. Einer Studie des Hamburger Krebsregisters zufolge

geht bereits die Angst vor einem Progress mit einer geringeren physischen und mentalen Lebensqualität einher [23]. Die subjektive Bedeutung des progressionsfreien Überlebens bestätigte sich zudem in einer Studie, in welcher Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs zur Relevanz unterschiedlicher Behandlungsziele befragt wurden. Die Teilnehmerinnen bewerteten die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als wichtigstes Behandlungsziel unmittelbar nach dem Gesamtüberleben [24]. Die Erkenntnisse der genannten Studien verdeutlichen die Relevanz des progressionsfreien Überlebens für das Wohlergehen der Patientinnen insbesondere im Hinblick auf die Lebensqualität – ein Parameter, der auch vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt ist [19]. Ein dokumentierter Krankheitsprogress ist mit dem späteren Auftreten oder der Verschlechterung von Symptomen, einer Abnahme der Lebensqualität und der Notwendigkeit weiterer Behandlungen assoziiert. Folgetherapien, wie z. B. eine zytotoxische Chemotherapie, werden außerdem mit höheren Toxizitäten, einer schlechteren Prognose und einem deutlichen Abfall der Lebensqualität assoziiert [20, 25].

Der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben unter Elacestrant für Patientinnen, die mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien behandelt wurden, wird gestützt durch den deutlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben in der gesamten Teilpopulation A1. Die mediane Zeit bis zum Progress oder Tod im Elacestrant-Arm ist länger als im SoC-Arm (Elacestrant vs. SoC: 3,75 Monate zu 1,87 Monate), damit kommt es zu einer Verdopplung der Zeit beim progressionsfreien Überleben für Patientinnen unter Elacestrant-Behandlung gegenüber jenen im SoC-Arm. Dieser Effekt stellt einen statistisch signifikanten Vorteil dar (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,55 [0,38; 0,79]; 0,0012). Das Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben ist somit um 45% reduziert, sodass für das progressionsfreie Überleben für die gesamte Teilpopulation A1 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vorliegt. Die ergänzend zur Ereigniszeitanalyse berechneten Landmark-Analysen für das progressionsfreie Überleben unterstützen die dargestellten Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

Zeit bis zur Chemotherapie (TTC)

Patient*innen mit positivem Hormonrezeptorstatus werden, solange sie darauf ansprechen, mit einer endokrinen Therapie behandelt. Selbst bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nicht-Ansprechen auf die endokrine Therapie sollte auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden [4]. Nach einer Vortherapie mit einem CDK 4/6-Inhibitor und einer endokrinen Folgetherapie stellt eine Chemotherapie bei Vorliegen der endokrinen Resistenzen i.d.R. den Standard dar. Die Chemotherapie ist jedoch häufig mit starken Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität assoziiert. Die Behandlung mit Anthrazyklinen, wie Doxorubicin, Epirubicin, liposomales Doxorubicin oder Mitoxantron, geht mit zum Teil schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) wie Alopezie, Mukositis und hämatologischer Toxizität einher [30]. Weitere typische Nebenwirkungen bzw. therapieassoziierte Symptome sind Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Dementsprechend ergab eine Querschnittsstudie, dass sowohl der allgemeine Gesundheitszustand als auch die patientenberichtete Symptomatik unter Chemotherapie im Vergleich zu anderen Behandlungen signifikant schlechter ausfällt [33]. Weitere Therapien, wie die Taxane, zeigen neben den oben

genannten Nebenwirkungen zudem eine Polyneuropathie, welche neben der Lebensqualität den Alltag der Patient*innen erheblich beeinträchtigen kann.

Darüber hinaus ist eine Chemotherapie für Brustkrebspatient*innen in größerem Ausmaß als andere Therapieoptionen mit Angst vor der Behandlung verbunden [34]. Die Zeit bis zur Chemotherapie ist somit für Patient*innen von unmittelbarer Relevanz.

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

Symptomatik

Eines der Ziele bei der Behandlung von Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist neben der Verlängerung des Gesamtüberleben die möglichst lange Symptomfreiheit [4]. Für die valide Erfassung der Symptomatik werden standardisierte Fragebögen wie der EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Dieser besteht aus den Symptomskalen bzw. Symptomitems Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Obstipation, Insomnie und finanzielle Schwierigkeiten.

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

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

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

Gesundheitszustand

Der Einsatz der EQ-5D-VAS ist in onkologischen Studien, darunter auch beim Brustkrebs, etabliert und wurde zudem für die deutsche Bevölkerung validiert [42, 43]. Eine Veränderung des Gesundheitszustands ist für betroffene Patient*innen direkt spürbar und somit von unmittelbarer Relevanz.

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

Zusammenfassung der Nutzenkategorie Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da die Patient*innen in der Zielpopulation in der Regel palliativ behandelt werden, besteht das primäre Therapieziel im Erhalt bzw. in der Verbesserung der Lebensqualität [4]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen wurde in der Studie EMERALD ebenso mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 erfasst neben der Symptomatik die Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion, sowie den globalen Gesundheitsstatus. Die im EORTC QLQ-30 enthaltenen Aspekte der Lebensqualität sind für das Wohlbefinden und das alltägliche Leben der Patient*innen essenziell.

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

Sicherheit

Das Auftreten von UE hat einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient*innen und ist somit für diese von

unmittelbarer Relevanz. Darüber hinaus gefährden insbesondere schwere Nebenwirkungen die Therapieadhärenz und damit die Effektivität einer Behandlung [4].

UE

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

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

Die unter Elacestrant auftretenden Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit oder Übelkeit sind im klinischen Alltag leicht zu kontrollieren und gut zu bewältigen. Übelkeit tritt meist im ersten Zyklus auf und ab Zyklus 2 ist die Inzidenz von Übelkeit in den nachfolgenden Zyklen generell geringer. Die durchschnittliche Zeit bis zum ersten Auftreten beträgt 14 Tage (Bereich: 1 bis 490 Tage) und die Behandlung kann routinemäßig in bestehende Behandlungspläne integriert werden [3]. Keine der auftretenden Nebenwirkungen ist zeitlich überdauernd.

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

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Elacestrant kommt gemäß Zulassung als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, zum Einsatz. Aufgrund der vorliegenden *ESR1*-Mutation ist davon auszugehen, dass viele dieser Patient*innen Resistenzen gegenüber vorherigen eingesetzten endokrinen Therapien (Aromatasehemmer, Fulvestrant) entwickeln. Elacestrant ermöglicht für diese Patienten eine individualisierte und zielgerichtete Therapie. Nach dem Ausschöpfen aller endokrinen Therapieoptionen würde den Betroffenen eine zytostatische Chemotherapie zur Verfügung stehen, welche mit schweren Nebenwirkungen und einem deutlichen Verlust der Lebensqualität einhergeht. An dieser Stelle ist zu nennen, dass die Kommission Mamma der

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) dieses Jahr die Empfehlung für eine endokrine Monotherapie nach einem CDK 4/6-Inhibitor herabgestuft hat, da diese in mehreren aktuellen Studien aufgrund der endokrinen Resistenz kaum einen klinisch relevanten Nutzen aufgezeigt hat [17]. Elacestrant dagegen bietet einen neuen Ansatz und wurde auch bereits in die Empfehlungen der AGO aufgenommen, da mit Elacestrant chemotherapiebasierte Behandlungen verzögert werden [17].

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

Die vorliegenden Daten belegen, dass der Einsatz von Elacestrant bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die mediane Zeit bis zur Chemotherapie auf 19,55 Monate im Vergleich zu den 6,01 Monaten verdreifacht. Die überlegene Wirksamkeit zeigt sich zudem im primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens, bei dem das Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben unter Elacestrant signifikant um 45% reduziert ist (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,55 [0,38; 0,79]; 0,0012). Auch die Zeit bis zur Progression oder zum Versterben verdoppelt sich nahezu von 1,87 Monaten im SoC-Arm auf 3,75 Monate unter Elacestrant. Unterstützend zeigen die Landmark-Analysen z. B. zu Monat 12 einen deutlichen Vorteil der Zeit bis zur Progression oder zum Versterben (PFS-Rate (%) [95%-KI] für Elacestrant vs. SoC: 26,54 [15,17; 37,91] zu 6,79 [0,00; 14,38]). Gleichzeitig weist Elacestrant ein handhabbares Sicherheitsprofil auf, welches allgemein vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil anderer endokriner Therapien ist. In nur wenigen Fällen kommt es unter einer Elacestrant-Behandlung zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE (Elacestrant vs. SoC: 6 vs. 4).

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

In der Gesamtschau ergibt sich für die Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien der Teilpopulation A1 unter Abwägung der nachhaltigen und bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. Für die gesamte Teilpopulation A1 ergibt sich unter weiterer Berücksichtigung der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung im progressionsfreien

Überleben bei vergleichbarer Sicherheit insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT. Für Männer (Teilpopulation A2) liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Daten vor, sodass hier **kein Zusatznutzen** beansprucht wird.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation A1: Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mit <u>zwei</u> vorherigen endokrinen Therapielinien: 	Geringer Zusatznutzen <ul style="list-style-type: none"> • Erheblicher Zusatznutzen
Teilpopulation A2: Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Zusatznutzen nicht belegt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend. Im vorliegenden Dossier werden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend. Im vorliegenden Dossier werden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend. Es liegen alle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend. Im vorliegenden Dossier werden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. ClinicalTrials.gov. NCT03778931 - Titel: 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. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03778931>. [Zugriff am: 09.08.2023]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0. 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Zugriff am: 20.09.2023]
3. Stemline Therapeutics B.V. Fachinformation ORSERDU® 86 mg / 345 mg Filmtabletten. Stand: September. 2023.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf. [Zugriff am: 20.09.2023]
5. Mertz S, Benjamin C, Girvalaki C, Cardone A, Gono P, May SG, et al. Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. *Breast*. 2022;65:84-90.
6. 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.
7. Ballinger TJ, Meier JB, Jansen VM. Current Landscape of Targeted Therapies for Hormone-Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol*. 2018;8.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Zundevich 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.
13. 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.

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. 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).
16. 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.
17. 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. [Zugriff am: 20.09.2023]
18. 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.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf. [Zugriff am: 20.09.2023]
20. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products 2019. Rev. 6. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 09.08.2023]
21. Bundesrepublik Deutschland. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen. 2019.
22. 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.
23. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology.* 2009;18(12):1273-80.
24. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(3):603-9.
25. 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. [Zugriff am: 20.09.2023]
26. Enzmann H, Broich K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen.* 2013;107(2):120-8.

27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 09.08.2023]
28. Litière S, Bogaerts J. Imaging endpoints for clinical trial use: a RECIST perspective. *J Immunother Cancer*. 2022;10(11):1-5.
29. Aykan NF, Özatlı T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol*. 2020;11(2):53-73.
30. 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]
31. 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.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 Fulvestrant)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf. [Zugriff am: 09.08.2023]
33. Chen Q, Li S, Wang M, Liu L, Chen G. Health-Related Quality of Life among Women Breast Cancer Patients in Eastern China. *Biomed Res Int*. 2018:1-12.
34. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wöckel A, Kühn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. *Breast Care (Basel)*. 2015;10(2):95-100.
35. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
36. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomly A. European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 scoring manual. EORTC Quality of Life Group, Brussels. 2001.
37. Mierzynska J, Taye M, Pe M, Coens C, Martinelli F, Pogoda K, et al. Reference values for the EORTC QLQ-C30 in early and metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2020;125:69-82.
38. McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 1998;34(4):510-7.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7053/2020-11-20_AM-RL-XII_Talazoparib_D-545_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.08.2023]

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.08.2023]
41. 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 § 5a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9242/2023-02-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Deruxtecan_D-836_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.08.2023]
42. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
43. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
44. 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]
45. Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3246-56.
46. Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Erratum: 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*. 2023;41(23):3962.
47. EU-CTR. 2018-002990-24 - Titel: 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). 2019. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002990-24>. [Zugriff am: 09.08.2023]
48. ICTRP. EUCTR2018-002990-24-FR - Titel: 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) - EMERALD. 2019. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002990-24-FR>. [Zugriff am: 20.09.2023]

49. ICTRP. EUCTR2018-002990-24-GR - Titel: 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) - EMERALD. 2019. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002990-24-GR>. [Zugriff am: 20.09.2023]
50. ICTRP. EUCTR2018-002990-24-AT - Titel: 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) - EMERALD. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002990-24-AT>. [Zugriff am: 20.09.2023]
51. ICTRP. EUCTR2018-002990-24-BE - Titel: 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) - EMERALD. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002990-24-BE>. [Zugriff am: 20.09.2023]
52. ICTRP. NCT03778931 - Titel: 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. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778931>. [Zugriff am: 20.09.2023]
53. 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.
54. Bardia A, Aftimos P, Bihani T, Anderson-Villaluz AT, Jung J, Conlan MG, Kaklamani VG. EMERALD: Phase III trial of elacestrant (RAD1901) vs endocrine therapy for previously treated ER+ advanced breast cancer. *Future oncology*. 2019;15(28):3209-18.
55. 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. [Zugriff am: 09.08.2023]
56. 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. [Zugriff am: 20.09.2023]
57. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission Mamma. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2022. Stand: Februar/März. 2023.

58. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht - Endergebnisse des Mikrozensus 2021. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 20.09.2023]
59. Huober J, Fasching PA, Taran F-A, Volz B, Overkamp F, Kolberg HC, et al. Factors associated with first line chemotherapy use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer-data from the PRAEGNANT breast cancer registry. 2017. Verfügbar unter: http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_Chemo_prediction_in_metastatic_breast_cancer.pdf. [Zugriff am: 20.09.2023]
60. Radius Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol EMERALD Version 6.0: 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). 2020.
61. Radius Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan EMERALD Version 1.1: 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). 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-63: EMBASE-Datenbanken

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 August 21 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.08.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 August 21	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Elacestrant.mp	136
2	Orserdu.mp	8
3	(RAD-1901* or (RAD 1901*) or RAD1901*).mp	69
4	(ER306323 or ER-306323 or (ER 306323)).mp	1
5	(722533564 or (722533 56 4) or 722533-56-4).rn	121
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	155
7	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2266774
8	6 and 7	32

Tabelle 4-64: MEDLINE-Datenbanken

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to August 21, 2023 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.08.2023	
Zeitsegment	1946 to August 21, 2023	
Suchfilter	wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Elacestrant.mp	42
2	Orserdu.mp	5
3	(RAD-1901* or (RAD 1901*) or RAD1901*).mp	14
4	(ER306323 or ER-306323 or "ER 306323").mp	0
5	(722533564 or (722533 56 4) or 722533-56-4).rn	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	47
7	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1141569
8	6 and 7	10

Tabelle 4-65: Cochrane-Datenbank

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2023 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.08.2023	
Zeitsegment	July 2023	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Elacestrant.mp	20
2	Orserdu.mp	0
3	(RAD-1901* or (RAD 1901*) or RAD1901*).mp	11
4	(ER306323 or ER-306323 or "ER 306323").mp	0
5	(722533564 or (722533 56 4) or 722533-56-4).mp	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	24

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-66: ClinicalTrials

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	22.08.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	
	Other terms	Elacestrant OR Orserdu OR "RAD-1901" OR "RAD 1901" OR RAD1901 OR "ER-306323" OR ER306323 OR "ER 306323" OR "722533-56-4"
Treffer	16	

Tabelle 4-67: EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.08.2023
Suchstrategie	Elacestrant OR Orserdu OR "RAD-1901*" OR "RAD 1901*" OR RAD1901* OR "ER-306323" OR ER306323 OR "ER 306323" OR "722533-56-4"
Treffer	2

Tabelle 4-68: ICTRP

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	22.08.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Elacestrant OR Orserdu OR "RAD-1901" OR "RAD 1901" OR "RAD1901" OR "ER-306323" OR ER306323 OR "ER 306323" OR "722533-56-4"
Treffer	18

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-69: Ergebnisübersicht

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	16	15 (Nr. 1-15)	1
EU-CTR	2	1 (Nr. 16-16)	1
ICTRP	18	13 (Nr. 17-29)	5
Summe	36	29	7

Tabelle 4-70: Liste der ausgeschlossenen Studien

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT00875420	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 2, Multi-Center, Dose-Finding Study to Evaluate the Effects of RAD1901 in the Treatment of Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00875420	A1 andere Population
2.	NCT02338349	A Phase I, Multicenter, Open-Label, Multi-Part, Dose-escalation Study of RAD1901 in Postmenopausal Women With Advanced Estrogen Receptor Positive and HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02338349	A5 anderer Studientyp
3.	NCT02650817	A Phase IB Study to Evaluate the Effect of RAD1901 on the Availability of Estrogen Receptor Binding Sites in Metastatic Breast Cancer Lesions Using 16 α -18F-Fluoro-17 β -Estradiol Positron Emission Tomography Imaging. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02650817	A5 anderer Studientyp
4.	NCT02653417	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RAD1901 in Postmenopausal Women With Moderate to	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Severe Vasomotor Symptoms. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02653417	
5.	NCT04757688	RAD 1901: Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia Refractory to Medication and Catheter Ablation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04757688	A1 andere Population
6.	NCT04791384	Multicenter Open Label Phase Ib/II Trial of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04791384	A2 andere Intervention
7.	NCT04797728	Elacestrant in Preoperative Setting, a Window of Opportunity Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04797728	A5 anderer Studientyp
8.	NCT05386108	An Open-label Multicenter Phase 1b-2 Study of Elacestrant in Combination With Abemaciclib in Women and Men With Brain Metastasis From Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05386108	A2 andere Intervention
9.	NCT05512364	Elacestrant for Treating ER+/HER2- Breast Cancer Patients With ctDNA Relapse. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05512364	A1 andere Population
10.	NCT05563220	A Phase 1b/2, Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05563220	A2 andere Intervention
11.	NCT05596409	ELACESTRANT in Women and Men With CDK4/6 Inhibitor-Naive Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer: An Open-Label Multicenter Phase 2 Study (ELCIN). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05596409	A5 anderer Studientyp
12.	NCT05618613	An Open-Label, Phase 1b-2 Study of Elacestrant, in Combination With Onapristone in Patients With Estrogen Receptor-Positive, Progesterone Receptor-Positive, HER2-negative Advanced or Metastatic Breast Cancer (ELONA). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05618613	
13.	NCT05826964	Levels of Circulating Tumor DNA as a Predictive Marker for Early Switch in Treatment for Patients With Metastatic (Stage IV) Breast Cancer: A Phase 2 Randomized, Open-Label Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05826964	A2 andere Intervention
14.	NCT05963997	A Phase 1b/2 Open-label Study of Samuraciclib in Combination With Elacestrant in Participants With Metastatic or Locally Advanced Hormone Receptor-positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05963997	A2 andere Intervention
15.	NCT05982093	A Phase 2 Randomized Pre-operative, Window of Opportunity Trial Investigating the Effect of Elacestrant With/Without Triptorelin in Premenopausal Patients With HR+/HER2- Breast Cancer - SOLTI-2104-PremiÈRe Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05982093	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
16.	2022-001087-10	An Open-label Multicenter Phase 1b-2 Study of Elacestrant as Monotherapy and in Combination with Abemaciclib in Women and Men with Brain Metastasis from Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Breast Cancer (ELECTRA). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001087-10	A5 anderer Studientyp
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
17.	NCT00875420	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 2, Multi-Center, Dose-Finding Study to Evaluate the Effects of RAD1901 in the Treatment of Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875420	A1 andere Population
18.	NCT02338349	A Phase I, Multicenter, Open-Label, Multi-Part, Dose-escalation Study of RAD1901 in Postmenopausal Women With Advanced Estrogen Receptor Positive and HER2-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338349	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19.	NCT02650817	A Phase IB Study to Evaluate the Effect of RAD1901 on the Availability of Estrogen Receptor Binding Sites in Metastatic Breast Cancer Lesions Using 16a-18F-Fluoro-17β-Estradiol Positron Emission Tomography Imaging. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02650817	A5 anderer Studientyp
20.	NCT02653417	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RAD1901 in Postmenopausal Women With Moderate to Severe Vasomotor Symptoms. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653417	A1 andere Population
21.	NCT04757688	RAD 1901: Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia Refractory to Medication and Catheter Ablation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04757688	A1 andere Population
22.	NCT04791384	Multicenter Open Label Phase Ib/II Trial of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2- Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04791384	A2 andere Intervention
23.	NCT04797728	Elacestrant in Preoperative Setting, a Window of Opportunity Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04797728	A5 anderer Studientyp
24.	NCT05386108	An Open-label Multicenter Phase 1b-2 Study of Elacestrant in Combination With Abemaciclib in Women and Men With Brain Metastasis From Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05386108	A2 andere Intervention
25.	NCT05512364	Elacestrant for Treating ER+/HER2- Breast Cancer Patients With ctDNA Relapse. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05512364	A1 andere Population
26.	NCT05563220	A Phase 1b/2, Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05563220	
27.	NCT05596409	ELACESTRANT in Women and Men With CDK4/6 Inhibitor-Naive Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer: An Open-Label Multicenter Phase 2 Study (ELCIN). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05596409	A5 anderer Studientyp
28.	NCT05618613	An Open-Label, Phase 1b-2 Study of Elacestrant, in Combination With Onapristone in Patients With Estrogen Receptor-Positive, Progesterone Receptor-Positive, HER2-negative Advanced or Metastatic Breast Cancer (ELONA). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05618613	A2 andere Intervention
29.	NCT05963997	A Phase 1b/2 Open-label Study of Samuraciclib in Combination With Elacestrant in Participants With Metastatic or Locally Advanced Hormone Receptor-positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05963997	A2 andere Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMERALD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Hauptziel:</p> <p>Nachweis, dass Elacestrant im Vergleich zu den SoC-Optionen von entweder Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer bei der Verlängerung des PFS, überlegen ist. Dies basiert auf einer verblindeten Bewertung des IRC bei postmenopausalen Frauen sowie Männern mit ER-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, entweder bei Patient*innen mit <i>ESRI</i>-Mutationen (<i>ESRI</i>-mut Patient*innen) oder bei allen Patient*innen, d. h. auch bei Patient*innen ohne nachweisbare <i>ESRI</i>-Mutationen (<i>ESRI</i>-mut-nd).</p> <p>Nebenziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des OS zwischen den Behandlungsgruppen bei <i>ESRI</i>-mut Patient*innen • Vergleich des OS zwischen den Behandlungsgruppen bei allen Patient*innen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, ereignisgesteuerte, klinische Phase III-Studie. Patient*innen werden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme (Elacestrant oder SoC) randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen:</p> <p>Die Version 1.0 des Studienprotokolls ist vom 06.08.2018. Die Versionen 2.0 bis 4.0 des Protokolls wurden kurz hintereinander herausgegeben. Die Version 4.0 (vom 22.08.2018) war die erste Version des Protokolls, unter der Patient*innen rekrutiert wurden. Die erste Patientin oder der erste Patient wurde am 10.05.2019 eingeschlossen.</p> <p>Nach der Version 4.0 wurden zwei weitere globale und mehrere lokale Protokollversionen herausgegeben.</p> <p>Globale Änderungen von Version 4.0 zu Version 5.0 vom 28.03.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die für eine Sekundäranalyse vorgesehene <i>ESRI</i>-Wildtyp Population wurde in die <i>ESRI</i>-mut-nd Population geändert, wobei letztere sowohl Patient*innen ohne Mutationsnachweis als auch Patient*innen mit einem unbekanntem Mutationsstatus enthält. Die Einschlusskriterien wurden entsprechend geändert. • Die Anforderung einer zentralen radiologischen Bestätigung des RECIST-Status bei Studienbeginn wurde gestrichen, was zu einer Änderung des Einschlusskriteriums Nummer 3 führte. • Der ER- und HER2-Status konnte auf der Grundlage jeder früheren Tumorprobe bestimmt werden, anstatt der Beschränkung auf die jüngste Tumorprobe. • Eine frühere Fulvestrant Behandlung war nur >42 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments erlaubt und nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>>28 Tage vor der ersten Dosis der Studie, wie in Protokollversion 4.0.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen mit hormonell bedingter Menopause wurden von der Studie ausgeschlossen. • Patient*innen, die eine vorherige endokrine Therapielinie aufgrund von Toxizität ohne Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen haben, wurden von der Studie ausgeschlossen. • Die Patient*innen mussten während oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung einer Therapielinie einer vorangegangenen Kombinationstherapie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten sein. • Das Einschlusskriterium für zytotoxische Chemotherapie wurde aktualisiert. • Die Bereitschaft, eine Gewebeprobe zur Verfügung zu stellen, wurde als Einschlusskriterium gestrichen; dies wurde stattdessen zu einer optionalen Untersuchung. • Die Kriterien für die Nierenfunktion wurden dahingehend aktualisiert, dass neben der Kreatinin-Clearance nun auch eine Bewertung anhand der eGFR möglich ist. • Die Anforderung, dass männliche Patienten eine Hormonsuppression erhalten müssen, wurde gestrichen, was zu einer Änderung des Einschlusskriteriums 6 führte. • Patient*innen mit einem Child-Pugh-Score von >6 wurden ausgeschlossen, sodass das Ausschlusskriterium 8 hinzugefügt wurde. • Patient*innen mit einer bekannten Blutungsstörung wurden ausgeschlossen, wenn die SoC der Wahl Fulvestrant gewesen wäre (Ausschlusskriterium 10). • Die Anzahl der Kategorien für die Kausalität der UE wurde von 5 auf 2 reduziert (behandlungsbedingt oder nicht behandlungsbedingt). • Die RE-Population und CBR-Population wurden hinzugefügt. • Hinzufügung einer Zwischenanalyse zur Futility bei Einschluss von 70% der Patient*innen • Einführung eines Studien Steering Committee <p>Globale Änderungen von Version 5.0 zu Version 6.0 vom 25.03.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diese Änderung enthielt eine Klärung der Ein- und Ausschlusskriterien, der Beurteilung von Tumor- und Knochenläsionen, der verbotenen Medikamente (Bisphosphonate und RANKL-Inhibitoren, außer bei stabiler Dosis), den Zeitplan für die Ereignisse, lieferte Details zur geplanten Futility-Analyse und erweiterte die Liste der Induktoren und Inhibitoren von CYP3A4/5 um moderate Inhibitoren und Induktoren. • Patient*innen mit Kalium-, Natrium-, Kalzium- (korrigiert für Albumin), Magnesium- und Phosphor- Werten von Grad ≤ 1 konnten eingeschlossen werden (zuvor mussten alle diese Variablen im normalen Bereich liegen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • In der Änderung wurde außerdem klargestellt, dass die Hämatologie-, Chemie- und Gerinnungs-untersuchungen >7 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 durchgeführt wurden, zu wiederholen waren und dass die Einschlusskriterien weiterhin erfüllt sein müssen. <p>SAP-Änderungen:</p> <p>In dem SAP vom 13.05.2021 Version 1.1 wurden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das konventionelle Hochberg-Verfahren wurde im Protokoll festgelegt, zur Kontrolle der Gesamtfehlerrate vom Typ I für die Prüfung des PFS in zwei Populationen. Um sicherzustellen, dass OS getestet werden kann, für den Fall, dass das PFS nur in einer der Populationen statistisch signifikant ist, wird eine parallele Gatekeeping-Strategie auf der Grundlage des trunkierten Hochberg-Verfahrens verwendet, um die familienweise Typ-I-Fehlerrate auf 5% (2-seitig) zu kontrollieren und zu bestimmen, wie viel Alpha vom primären Endpunkt PFS auf den wichtigsten sekundären Endpunkt OS übertragen werden kann. <p>In dem SAP vom 05.03.2021 Version 1.0 wurden folgende Änderungen vorgenommen anhand der Protokollversion 6.0 vom 25.03.2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definitionen der Analysesets von RE-Population und CBE-Population wurden aktualisiert. • Im Protokoll wurde festgelegt, dass „ORR und CBR als binomiale Ansprechrate zusammengefasst und zwischen den Behandlungsgruppen mit dem stratifizierten exakten Fisher-Test verglichen werden“. Da es keine SAS-Prozedur gab, die den stratifizierten exakten Test nach Fisher unterstützte, wurde die Analyseverfahren für ORR und CBR auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH-Test) und exakten Test (Proc Logistic) aktualisiert. • Die Per-Protocol-Population wurde hinzugefügt. Sie werden in einer Sensitivitätsanalyse für das PFS verwendet, falls die primären Endpunkte statistisch signifikant sind.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Die Patient*innen mussten alle folgende Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen werden zu können:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es muss eine histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines Adenokarzinoms der Brust mit Nachweis einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung vorliegen, die sich nicht durch Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Absicht behandeln lässt oder einer metastasierten Erkrankung, die für eine kurative Therapie nicht zugänglich ist. 2. Sie müssen geeignete Patient*innen für eine endokrine Monotherapie gewesen sein. 3. Es muss eines der folgenden Kriterien gemäß der RECIST v1.1 erfüllt sein: <ol style="list-style-type: none"> a. Messbare Erkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b. Ausschließlich Erkrankungen, die die Knochen betreffen, mit auswertbaren Läsionen. Die Patient*innen müssen mindestens eine lytische oder eine gemischte lytische/blastische Knochenläsion aufweisen; nur blastische Läsionen sind nicht auswertbar und waren nicht zulässig. Patient*innen, die eine vorherige Bestrahlung des Knochens hatten, müssen mindestens eine auswertbare Läsion in einem nicht bestrahlten Bereich haben.</p> <p>4. Weiblich oder männlich ≥ 18 Jahre alt.</p> <p>5. Weibliche Patientinnen müssen postmenopausale Frauen sein, definiert durch eines der folgenden Kriterien:</p> <p>a. Dokumentierte bilaterale chirurgische Oophorektomie</p> <p>b. Alter ≥ 60 Jahre mit Amenorrhoe ≥ 1 Jahr seit der letzten Menstruation</p> <p>c. Alter < 60 Jahre mit Amenorrhoe ≥ 1 Jahr seit der letzten Menstruation und ohne alternative pathologische oder physiologische Ursache (einschließlich laufender oder kürzlich erfolgter Chemotherapie, Behandlung mit Tamoxifen oder Toremifen oder einem GnRH-Agonisten) und Werte des Serum-Östradiol und FSH, innerhalb des Laborreferenzbereichs für postmenopausale Frauen.</p> <p>d. Alter < 60 Jahre mit Tamoxifen- oder Toremifen-Therapie in den letzten 12 Monaten mit Nachweis einer 12-monatigen Amenorrhoe vor der Tamoxifen- oder Toremifen-Therapie und Serum-Östradiol- und FSH-Werte innerhalb des Laborreferenzbereichs für postmenopausale Frauen.</p> <p>e. Frauen mit hormonell induzierter Menopause (d. h. die eine kontinuierliche Hormonsuppression benötigten) waren nicht teilnahmeberechtigt.</p> <p>6. Männliche Patienten müssen, auch wenn sie chirurgisch sterilisiert sind (d. h. Status nach Vasektomie):</p> <p>a. Sich der Verwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden (Verwendung von Kondomen) während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie und bis 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verpflichten. Bei männlichen Patienten (die sich keiner Vasektomie unterzogen haben) mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter müssen der männliche Patient und seine Partnerin beim Geschlechtsverkehr zusätzlich zu Kondomen hochwirksame Verhütungsmaßnahmen während des gesamten Behandlungszeitraums anwenden und dies für mindestens 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments (d. h. orale Verhütungsmittel und Kondome; Intrauterinpressar und Kondome; Diaphragma mit Spermizid und Kondomen; andere Formen der Empfängnisverhütung müssen von der medizinischen Aufsichtsbehörde genehmigt werden) oder sich verpflichten, während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie und bis 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments Abstinenz zu praktizieren. Hinweis: Abstinenz sollte nur dann als Verhütungsmethode eingesetzt werden, wenn sie der üblichen und bevorzugten Lebensweise des Patienten entspricht. Regelmäßige Abstinenz (kalendarische</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>symptothermale, Postovulations-methoden) ist keine akzeptable Methode der Empfängnisverhütung.</p> <p>b. Einverständnis, während des Behandlungszeitraums dieser Studie keine Spermien zu spenden oder innerhalb von 120 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>7. Der ER-positive und HER2-negative Tumorstatus muss durch lokale Labortests bestätigt worden sein. Der Status kann anhand von Gewebeprobe(n) aus der Erstdiagnose oder nach der Behandlung bestätigt worden sein (die letzte Biopsie wird bevorzugt, falls Tests verfügbar sind). ER- und HER2-Tests müssen auf folgende Weise durchgeführt werden:</p> <p>a. Dokumentation eines ER-positiven Tumors mit $\geq 1\%$ Färbung durch IHC, gemäß den Empfehlungen für ER-Tests der ASCO von 2010 mit oder ohne Progesteronrezeptor Positivität, und</p> <p>b. Dokumentation eines HER2-negativen Tumors mit einem IHC-Ergebnis von 0 oder 1+ für die Zellmembran Proteineexpression oder ein negatives Ergebnis der In-situ-Hybridisierung gemäß den ASCO-Empfehlungen für HER2-Tests von 2013 oder 2018.</p> <p>8. Muss zuvor mindestens eine und nicht mehr als zwei endokrine Therapielinien erhalten haben, entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem anderen Wirkstoff (z. B. PI3K-Inhibitor) für fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs:</p> <p>a. Die Erkrankung muss während oder innerhalb von 28 Tagen nach Abschluss jeder endokrinen Therapielinie fortschreiten, d. h. wenn Patient*innen die Medikation absetzen aufgrund von Toxizität ohne Vorliegen einer Progression, zählt dies nicht als eine vorherige Therapielinie.</p> <p>b. Bei Patient*innen, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach einer adjuvanten endokrinen Therapielinie eine Progression aufweisen, wird dies als eine endokrine Therapielinie für fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs gezählt. Bei Nicht-Vorliegen einer solchen Progression zählt die adjuvante Therapie nicht als eine der erforderlichen endokrinen Therapielinien.</p> <p>9. Die Erkrankung muss während oder innerhalb von 28 Tagen nach Abschluss einer früheren Behandlung mit einem CDK 4/6-Inhibitor in Kombination mit entweder Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer (dies zählt als eine Linie der vorherigen endokrinen Therapielinie) für fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs fortschreiten:</p> <p>a. Eine vorherige Behandlung mit einem CDK 4/6-Inhibitor, die nicht in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer erfolgte, würde dieses Kriterium nicht erfüllen.</p> <p>b. Absetzen eines früheren CDK 4/6-Inhibitors, aufgrund von Toxizität ohne, dass eine Progression vorliegt, würde dieses Kriterium nicht erfüllen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Darf nicht mehr als eine Linie einer zytotoxischen Chemotherapie in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben:</p> <ol style="list-style-type: none"> Die zytotoxische Chemotherapie umfasst nicht: CDK 4/6-Inhibitoren, mTOR, PI3K-Inhibitoren oder eine Immuntherapie. Es gibt keine Einschränkungen für die vorherige Anwendung dieser Mittel. Es ist nicht erforderlich, ein Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen Chemotherapie zu dokumentieren. Eine Chemotherapie, die in Kombination mit einer endokrinen Therapielinie verabreicht wird, zählt sowohl als eine endokrine Therapielinie als auch als Chemotherapielinie. Eine Chemotherapie, die für weniger als einen Zyklus verabreicht wird, gilt nicht als vorherige Chemotherapielinie. Bei Patient*innen, die innerhalb von 12 Monaten nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie eine Progression aufweisen, zählt dies als eine vorherige Therapielinie bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. <p>11. ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>12. Abklingen aller toxischen Wirkungen früherer Therapien oder chirurgischer Eingriffe auf Grad ≤ 1 (ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie)</p> <p>13. Angemessene Organfunktion, wie unten definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> Hämatologische Funktion (ohne Transfusion von roten Blutkörperchen oder Blutplättchen oder der Verwendung von Wachstumsfaktoren innerhalb der letzten 4 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/L$ - Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/L$ - Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dL Nierenfunktion <ul style="list-style-type: none"> - eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² oder Kreatinin Clearance berechnet nach der Cockcroft-Gault-Gleichung ≥ 30 mL/min Hepatische Funktion <ul style="list-style-type: none"> - Alaninaminotransferase (ALT) $\leq 3 \times$ Obere Normgrenze (ULN) - Aspartataminotransferase (AST) $\leq 3 \times$ ULN - Gesamtbilirubin \leq ULN oder Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN mit direktem Bilirubin \leq ULN des Labors bei Patient*innen mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom Chemische Funktion <ul style="list-style-type: none"> - Kalium, Natrium, Kalzium (korrigiert für Albumin), Magnesium und Phosphor NCI CTCAE-Grad ≤ 1 (v5.0). Wenn die Screening-Bewertungen abnormal sind, können die chemischen Untersuchungen bis zu zweimal wiederholt werden; die Patient*innen können eine Behandlung (z. B. bei Hyperkalzämie) vor einer erneuten Untersuchung erhalten. Blutgerinnung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Internationales normalisiertes Verhältnis (INR) $\leq 1,5$ Hinweis: Patient*innen, die eine gerinnungshemmende Behandlung erhalten, die durch das INR überwacht wird (z. B. Warfarin), können zur Teilnahme zugelassen werden, wenn sie einen stabilen INR-Wert (d. h. innerhalb des therapeutischen Bereichs) für mindestens 28 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments haben, wenn keine ausschließenden medizinischen Bedingungen vorliegen und ein Aromatasehemmer eine geeignete Therapie für die Patientin und den Patienten wäre.</p> <p>14. Fähigkeit, das Protokoll zu verstehen und Vorliegen einer Einverständniserklärung.</p> <p>Ausschlusskriterien: Die Patient*innen dürfen keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Behandlung mit Elacestrant oder einem SERD oder ER-Antagonisten (z. B. D-0502, GDC-0810, GDC-0927, GDC-9545, G1T-48, LSZ102, AZD9496, SAR439859, ZN-c5, H3B-6545, Bazedoxifen, Lasofoxifen). 2. Vorherige Behandlung mit Krebsmedikamenten oder Prüfpräparaten innerhalb der folgenden Zeiträume: <ol style="list-style-type: none"> a. Fulvestrant-Behandlung (letzte Injektion) <42 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments b. Jede andere endokrine Therapielinie <14 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments c. Chemotherapie oder andere Anti-Krebs-Therapie <21 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments d. Jegliche Therapie mit einem Prüfpräparat gegen Krebs <28 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was kürzer ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Die Aufnahme von Patient*innen, deren letzte Therapie ein Prüfpräparat war, sollte mit Radius besprochen werden. e. Bisphosphonate oder RANKL-Inhibitoren, die <3 Monate vor der ersten Dosis des Studienmedikaments initiiert oder in der Dosis geändert wurden. 3. Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen (28 Tage für Hirnläsionen nach dem 4. Ausschlusskriterium) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments 4. Vorliegen einer symptomatischen metastasierenden viszeralen Erkrankung einschließlich, aber nicht beschränkt auf, ausgedehnte Leberbeteiligung, unbehandelte oder fortschreitende Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS), oder symptomatische pulmonale lymphangitische Ausbreitung. Patient*innen mit diskreten Lungenparenchym-Metastasen sind teilnahmeberechtigt, sofern ihre Atmungsfunktion nach Ansicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes nicht wesentlich durch die Erkrankung beeinträchtigt ist. Probanden mit bereits behandelten ZNS-Metastasen sind teilnahmeberechtigt, sofern alle bekannten Läsionen zuvor behandelt wurden, sie eine Strahlentherapie mindestens 28 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen haben und klinisch stabil waren. Falls eine antikonvulsive Medikation erforderlich ist,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>müssen die Patient*innen stabil auf ein nicht enzyminduzierendes Antikonvulsivum eingestellt sein.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Intakter Uterus mit endometrialer intraepithelialer Neoplasie in der Vorgeschichte (atypische endometriale Hyperplasie oder höhergradige Läsion) 6. Diagnose einer anderen bösartigen Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor der Aufnahme in die Studie, ausgenommen adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Karzinom in situ des Gebärmutterhalses oder zweitem primären Brustkrebs. 7. Eines der folgenden Ereignisse innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie: <ol style="list-style-type: none"> a. Myokardinfarkt b. Schwere/instabile Angina pectoris c. Anhaltende Herzrhythmusstörungen des NCI CTCAE-Grad ≥ 2 (v5.0) d. Verlängerte QTcF \geq Grad 2 (d. h. >480 msec) e. Unkontrolliertes Vorhofflimmern jeglichen Grades f. Koronare/periphere Bypass-Transplantation g. Herzinsuffizienz \geq Klasse II gemäß den Richtlinien der New York Heart Association oder zerebrovaskulärer Unfall einschließlich transitorischer ischämischer Attacke. 8. Child-Pugh-Score größer als Klasse A (d. h. Score >6) 9. Koagulopathie oder eine Vorgeschichte von Koagulopathie innerhalb der letzten 6 Monate, einschließlich einer vorigen tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie. Allerdings wurden Patient*innen mit den folgenden Bedingungen zur Teilnahme zugelassen: <ol style="list-style-type: none"> a. Adäquat behandelte katheterbedingte Venenthrombose, die >28 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat. b. Behandlung mit einem Antikoagulans z. B. Warfarin oder Heparin, wegen eines Thrombose-Ereignisses, das >6 Monate vor Studienbeginn auftrat oder wegen einer ansonsten stabilen und erlaubten Erkrankung (z. B. gut kontrolliertes Vorhofflimmern), sofern Dosis und Gerinnungsparameter (gemäß dem lokalen Behandlungsstandard) für mindestens 28 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments stabil waren und sofern ein Aromatasehemmer eine geeignete Therapie für die Patientin oder den Patienten wäre. 10. Bekannte Blutungsstörung, die nach Ansicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes die Verabreichung von Fulvestrant verbieten würde, wenn dies die SoC-Wahl für die Patientin oder den Patienten wäre. 11. Bekannte Schwierigkeiten bei der Verträglichkeit von oralen Medikamenten oder Bedingungen, die die Absorption von oralen Medikamenten beeinträchtigen würden, wie z. B.: unkontrollierte Übelkeit oder Erbrechen (d. h. CTCAE-Grad ≥ 3 trotz antiemetischer Therapie), anhaltende gastrointestinale Obstruktion/ Motilitätsstörung, Malabsorptions-syndrom, oder früherer Magenbypass.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Nicht in der Lage oder nicht bereit, verschreibungspflichtige Medikamente, rezeptfreie Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel (z. B. Johanniskraut) und/oder Lebensmittel (z. B. Grapefruit, Pampelmusen, Sternfrüchte, Sevilla-Orangen und deren Säfte) zu vermeiden, die mäßige/starke Inhibitoren oder Induktoren der CYP3A4-Aktivität sind. Die Teilnahme ist zulässig, wenn die Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel und/oder Lebensmittel für mindestens fünf Halbwertszeiten oder 14 Tage (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer abgesetzt werden.</p> <p>13. Größere Operation <28 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments</p> <p>14. Jede gleichzeitig schwere, akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Erkrankung oder Laboranomalie, die das Risiko im Zusammenhang mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung des Prüfpräparats erhöht oder die Einhaltung der Studienverfahren oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen kann und die nach dem Urteil der Prüffärztin oder des Prüfärztes die Teilnahme der Patientin oder des Patienten an dieser Studie ungeeignet machen würden.</p> <p>15. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktion auf chemisch mit Elacestrant verwandte Arzneimittel oder deren Hilfsstoffe</p> <p>16. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan (oder gegen einen deren Hilfsstoffe), es sei denn eine Behandlung mit einer der anderen drei dieser vier Behandlungsmöglichkeiten wäre eine geeignete Therapie.</p> <p>17. Patient*innen, bei denen nach Angaben der Prüffärztin oder des Prüfärztes oder SmPC eine Kontraindikation für ein beliebiges SoC-Arzneimittel vorliegt, das die Prüffärztin oder der Prüfärzt für diese Patienten oder den Patienten wählen würde, wenn er oder sie in die SoC-Gruppe randomisiert werden würde.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchführung in 150 Prüfzentren weltweit: Europa (Belgien, Dänemark, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Österreich, Portugal, Spanien, Ungarn und Vereinigtes Königreich); Nord-Amerika (Kanada, USA); Asien (Israel, Südkorea); andere (Argentinien, Australien).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Elacestrant</p> <p>Elacestrant wurde in Form einer 100 mg oder einer 400 mg^b weißen Filmpille verabreicht. Die Anfangsdosis betrug 400 mg^b QD nach einem kontinuierlichen Dosierungsschema. Dosisreduzierungen auf ein Minimum von 200 mg^b waren erlaubt.</p> <p>Patient*innen sollten das Datum und die Uhrzeit der Verabreichung aller Dosen in einem Dosierungstagebuch festhalten. Patient*innen waren außerdem dazu verpflichtet, alle Packungen des Studienmedikaments zur Prüfung der Verlässlichkeit der Medikamenteneinnahme am ersten Tag eines jeden Zyklus zurückzugeben, bevor sie das Medikament für den folgenden Zyklus erhielten. Elacestrant wurde oral verabreicht, ambulant und bei den Studienvisiten. Patient*innen wurden angewiesen, Elacestrant jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, 30 Minuten nach einer leichten Mahlzeit mit einem Glas Wasser (mindestens 250 mL) einzunehmen, nach der Einnahme eine Stunde lang zu fasten (außer Wasser) und für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2 Stunden nach der Einnahme aufrecht zu bleiben. Die Verabreichung von Elacestrant bei Studienvisiten sollte unter ähnlichen Bedingungen erfolgen.</p> <p>SoC-Optionen</p> <p>Die folgenden SoC-Optionen standen für Patient*innen, die in diese Behandlungsgruppe randomisiert wurden, zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant: 500 mg als i.m.-Injektion in das Gesäß in Form von zwei 5 mL Injektionen an Tag 1 Zyklus 1, Tag 15 Zyklus 1, Tag 1 Zyklus 2 und Tag 1 jedes folgenden 28 Tage-Zyklus • Anastrozol: 1 mg QD oral nach einem kontinuierlichen Dosierungsschema • Letrozol: 2,5 mg QD oral nach einem kontinuierlichen Dosierungsschema • Exemestan: 25 mg QD oral nach einem kontinuierlichen Dosierungsschema <p>Die Prüfer*in oder der Prüfer*in sollte eine der verfügbaren SoC-Optionen, auf Grundlage der Vorgeschichte der einzelnen Patient*innen und des Urteils der Prüfer*in oder des Prüfer*in, unter Berücksichtigung der folgenden allgemeinen Hinweise, auswählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient*innen, die zuvor nicht mit Fulvestrant behandelt worden waren, sollten mit Fulvestrant behandelt werden (es sei denn, es liegt eine bekannte Kontraindikation vor). • Patient*innen, die unter der Behandlung mit Fulvestrant eine Progression aufwiesen, sollten mit einem Aromatasehemmer behandelt werden. • Die Auswahl eines Aromatasehemmers sollte sich nach der vorherigen Aromatasehemmertherapie und allen bekannten Kontraindikationen wie folgt richten: <ul style="list-style-type: none"> - Für Patient*innen, die zuvor unter einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol) eine Progression aufwiesen, nicht aber Exemestan erhalten haben, wäre die bevorzugte Option Exemestan. - Für Patient*innen, die zuvor unter Exemestan eine Progression aufwiesen, aber keinen nicht-steroidalen Aromatasehemmer erhalten haben, wäre die bevorzugte Option ein nicht-steroidaler Aromatasehemmer. <p>Bei der Bestimmung der am besten geeigneten SoC-Therapie sollten folgende Kontraindikationen beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine bekannte Überempfindlichkeit gegen eine der SoC-Optionen oder deren Hilfsstoffe würde eine Behandlung mit dieser bestimmten Therapie ausschließen. • Therapeutische Antikoagulationstherapie oder Blutungsstörung, die nach Ansicht der Prüfer*in oder des Prüfer*in eine Behandlung mit Fulvestrant ausschließen würde. <p>Die SoC-Optionen dürfen nicht in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten verabreicht werden. Dosisreduzierungen waren zulässig.</p> <p>Die Verabreichung von Fulvestrant durch eine i.m.-Injektion sollte am Studienzentrum erfolgen. Die Verabreichung von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Aromatasehemmern erfolgt oral durch die Patientin oder der Patienten (ambulant und bei Studienvisiten). Patient*innen, die Aromatasehemmer erhielten, mussten das Datum und die Uhrzeit der Verabreichung aller Dosen in einem Dosierungstagebuch festhalten. Patient*innen mussten außerdem alle Packungen des Studienmedikaments am ersten Tag eines jeden Zyklus zurückgeben, zur Prüfung der Verlässlichkeit der Medikamenteneinnahme, bevor das Studienmedikament für den folgenden Zyklus ausgegeben wurde.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRC-bewertetes PFS bei <i>ESRI</i>-mutierten Patient*innen • IRC-bewertetes PFS bei allen Patient*innen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd) <p>Wichtige sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS bei <i>ESRI</i>-mutierten Patient*innen • OS bei allen Patient*innen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd) <p>Andere sekundäre Endpunkte</p> <p>Die folgenden Endpunkte werden für <i>ESRI</i>-mut-nd Patient*innen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRC-bewertetes PFS • OS <p>Die folgenden Endpunkte werden für <i>ESRI</i>-mut, <i>ESRI</i>-mut-nd und alle Patient*innen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd) analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des PFS auf der Grundlage der Bewertung durch die lokalen Prüfer*innen zwischen den Behandlungsgruppen • Vergleich der ORR auf der Grundlage einer verblindeten IRC-Bewertung zwischen den Behandlungsgruppen • Vergleich der DoR auf der Grundlage einer verblindeten IRC-Bewertung zwischen den Behandlungsgruppen • Vergleich der CBR auf der Grundlage einer verblindeten IRC-Bewertung zwischen den Behandlungsgruppen • Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsgruppen auf der Grundlage der Bewertung durch die lokalen Prüfer*innen • Vergleich der DoR zwischen den Behandlungsgruppen auf der Grundlage der Bewertung durch die lokalen Prüfer*innen • Vergleich der CBR zwischen den Behandlungsgruppen auf der Grundlage der Bewertung durch die lokalen Prüfer*innen <p>Die folgenden Endpunkte werden für <i>ESRI</i>-mut Patient*innen und allen Patient*innen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd) bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen den Behandlungsgruppen • Zur Bewertung der PK von Elacestrant • Beschreibung der Veränderungen bei den von den Patient*innen berichteten Ergebnissen (PRO) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Veränderungen bei PRO/der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Explorative Endpunkte</p> <p>Die folgenden Endpunkte werden für <i>ESRI</i>-mut, <i>ESRI</i>-mut-nd und alle Patient*innen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd) untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des Unterschieds in der TTC zwischen den Behandlungsgruppen • Bewertung von Veränderungen in der zirkulierenden Tumor-Desoxyribonukleinsäure (ctDNA), die für ER-positiven Brustkrebs und den CDK 4/6-Signalweg relevant sind, und Untersuchung des Zusammenhangs zwischen diesen Ergebnissen und dem klinischen Ansprechen. • Charakterisierung von Veränderungen in tumorspezifischen Genen, Proteinen und Ribonukleinsäure (RNA), die mit onkogenen Stoffwechselwegen sowie Proliferations- und Zellzyklusmarkern in Tumorgewebe zusammenhängen, und Erforschung des Zusammenhangs zwischen diesen Befunden und dem klinischen Ansprechen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Annahme des Stichprobenumfangs</p> <p>Bei den <i>ESRI</i>-mutierten Patient*innen benötigt die Studie etwa 160 PFS-Ereignisse, um mit einer Power von 80% ein HR von 0,610 bei einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 2,5% nachzuweisen. Bei der Annahme von einem medianen PFS von 5,3 Monaten für die SoC-Behandlungsgruppe entspricht dieser Behandlungseffekt einem medianen PFS von 8,7 Monaten für die Elacestrant-Behandlungsgruppe, was einem Anstieg von etwa 3,4 Monaten bei den <i>ESRI</i>-mutierten Patient*innen entspricht.</p> <p>Unter allen Patient*innen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd) wird eine Power von 92% durch insgesamt etwa 340 PFS-Ereignisse erzielt, um ein HR von 0,667 bei einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 2,5% nachzuweisen.</p> <p>Das zweiseitige Alpha-Niveau von 2,5% für die Berechnung des Stichprobenumfangs wurde gewählt, um sicherzustellen, dass mindestens einer der beiden primären Endpunkte das Hochberg-Verfahren besteht, um das Gesamt-Alpha-Niveau auf 5,0% zu kontrollieren.</p> <p>Im Rahmen dieser Studie müssen etwa 220 <i>ESRI</i>-mut Patient*innen (110/Behandlungsgruppe) und insgesamt etwa 466 Patient*innen beider Typen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd; 233/Behandlungsgruppe) in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen randomisiert werden. Um zu verhindern, dass das Rekrutierungsziel um mehr als 10% (d. h. 512 Patient*innen insgesamt) überschritten wird, wird die weitere Rekrutierung auf <i>ESRI</i>-mut Patient*innen beschränkt, bis das Ziel von 220 <i>ESRI</i>-mut Patient*innen erreicht ist, falls die Gesamtzahl von 292 <i>ESRI</i>-mut-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nd Patient*innen bereits erreicht wird, bevor 220 <i>ESRI</i>-mut Patient*innen rekrutiert sind.</p> <p>Die finale Analyse der primären Endpunkte wird bei etwa 160 PFS-Ereignissen bei den <i>ESRI</i>-mut Patient*innen und 340 PFS-Ereignissen bei allen Patient*innen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd) durchgeführt, was schätzungsweise 30-33 Monate nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten erfolgen wird.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen</p> <p>Bei Aufnahme von etwa 70% der Patient*innen wird dem IDMC eine Zwischenanalyse zur Futility vorgelegt. Zu diesem Zeitpunkt wird die Gesamtzahl der PFS-Ereignisse voraussichtlich bei 119 Ereignissen liegen (35% der Gesamttereignisse). Bei dieser Zwischenauswertung der Daten wird das IDMC die primären Endpunkte in Verbindung mit anderen Wirksamkeitsendpunkten, einschließlich OS, ORR, DOR und CBR, bewerten. Diese zusätzlichen Wirksamkeitsdaten werden dem IDMC helfen, die Konsistenz der Gesamtheit der Daten zu überprüfen. Das IDMC wird je nach der bedingten Aussagekraft des primären Wirksamkeitsendpunkts für alle Patient*innen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd) eine der folgenden Empfehlungen aussprechen, die auf der Grundlage der beobachteten Daten bei der vorläufigen Futility-Analyse abgeleitet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortführung der Studie in unveränderter Form, wenn die bedingte Aussagekraft $\geq 20\%$ auf dem Alpha-Niveau von 2,5% beträgt. • Beendigung der Rekrutierung von <i>ESRI</i>-mut-nd Patient*innen aufgrund von Futility, wenn die bedingte Aussagekraft $< 20\%$ auf dem Alpha-Niveau von 2,5% ist. • Andere (in der IDMC-Charta angegeben). <p>Wenn die bedingte Aussagekraft für alle Patient*innen auf dem Alpha-Niveau von 2,5% $< 20\%$ ist, wird die weitere Aufnahme von <i>ESRI</i>-mutierten Patient*innen vom IDMC bewertet. Die Verabreichung des Studienmedikaments für die laufenden Patient*innen wird unverändert beibehalten, sofern die Prüfärzt*innen nichts anderes bestimmen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurde eine IRT (Interaktive Randomisierungs-technologie) verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Randomisierung und Verblindung</p> <p>Patient*innen werden nach dem Zufallsprinzip in die Studie aufgenommen, sofern sie alle Einschlusskriterien erfüllen und die Eignung vor der Randomisierung vom medizinischen Monitor bestätigt wurde. Die Randomisierung erfolgt nach Feststellung der Eignung. Die geplante erste Dosis des Studienmedikaments für Tag 1 Zyklus 1 muss innerhalb eines Tages nach der Randomisierung beginnen; die Randomisierung kann am Tag -1 oder am Tag 1 erfolgen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hinweis: In dieser Studie gibt es keinen Tag 0.</p> <p>Die Prüffärzt*innen randomisieren die teilnahmeberechtigten Patient*innen mittels der IRT. Die teilnahmeberechtigten Patient*innen werden im Verhältnis 1:1 auf Elacestrant oder SoC randomisiert, wobei die Randomisierung nach folgenden Kriterien stratifiziert wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ESRI</i>-Mutationsstatus, nachgewiesen durch ctDNA im Zentrallabor (<i>ESRI</i>-mut oder <i>ESRI</i>-mut-nd) • Vorherige Behandlung mit Fulvestrant (ja oder nein) • Vorhandensein von viszeralen Metastasen (ja vs. nein); viszeral umfasst Lunge, Leber, Gehirn, Pleura- und Peritonealbefall. <p>Zum Zeitpunkt der Randomisierung werden Informationen über die demografischen Daten der Patient*innen und die Stratifikationsfaktoren in das IRT-System eingegeben. Das IRT liefert die Randomisierungsnummer und die Behandlungszuweisung.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Es wurde ein IRT verwendet.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Siehe Items 8a und 8b.
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Da es sich um eine offene Studie handelt, fand keine Verblindung statt; weder Patient*innen noch Prüffärzt*innen waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet. Eine Verblindung hätte eine unnötige Belastung der Patient*innen im Elacestrant-Arm und im SoC-Arm (Patient*innen, die nicht Fulvestrant erhielten) durch zusätzliche i.m.-Verabreichung (inkl. daraus resultierender potenzieller Nebenwirkungen) bedeutet.</p> <p>Um jedoch Verzerrungen bei der Durchführung der Studie zu minimieren, wurde das Personal, welches die statistischen Analysen durchführte, bis zum Zeitpunkt der Schließung der Datenbank für die Behandlungszuweisung verblindet. Mitarbeiter*innen von der Clinical Research Organization (CRO) und spezifische</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Mitarbeiter*innen des Sponsors waren nicht auf individueller Patientenebene verblindet, wurden aber bis zur Schließung der Datenbank auf Ebene der aggregierten Daten verblindet. Zudem beurteilte ein verblindetes, unabhängiges IRC die radiologischen Aufnahmen und klinische Informationen, die während der Studie gesammelt wurden, um die im Protokoll definierten Endpunkte zum Ansprechen und zur Progression zu bestimmen. Zudem wurden die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit (PFS und OS) in festgelegten Abständen von einem unabhängigen IDMC überprüft.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysesets</p> <p>Die folgenden Analysesets werden definiert und für die Analyse verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die ITT-Population besteht aus allen randomisierten Patient*innen. Dies ist die primäre Population für die PFS- und OS-Analysen. Die Patient*innen werden entsprechend der randomisierten Behandlungszuweisungen analysiert. • Die Safety-Population besteht aus allen Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Alle Sicherheitsanalysen werden anhand der Safety-Population durchgeführt. Die Patient*innen wurden entsprechend der zu Zyklus 1 erhaltenen Behandlung ausgewertet. • Die RE-Population umfasst alle ITT-Patient*innen, die eine messbare Erkrankung (d. h. mindestens eine Zielläsion) zu Studienbeginn und mindestens eine RECIST-Bewertung nach Studienbeginn einer beliebigen (Ziel- oder Nicht-Ziel-) Läsion und/oder eine neue Läsion aufwiesen. Die RE-Population wird für die Analysen des besten Gesamtansprechens und der ORR verwendet. • Die CBE-Population umfasst alle ITT-Patient*innen, die eine messbare und/oder auswertbare Erkrankung (d. h. Ziel- und/oder Nicht-Zielläsionen) bei Studienbeginn und mindestens eine RECIST-Bewertung nach Studienbeginn für eine beliebige (Ziel- oder Nicht-Ziel-) Läsion und/oder eine neue Läsion aufwiesen. Die CBE-Population wird für die Analysen der CBR verwendet. • Die PK-Population besteht aus allen Patient*innen, die mindestens eine Dosis von Elacestrant erhalten haben und bei denen PK-Konzentrationsdaten für mindestens einen geplanten Zeitpunkt vorliegen. Die PK-Analysen werden unter Verwendung der PK-Population durchgeführt. • Die Biomarker-Population besteht aus allen Patient*innen der Safety-Population, für die Qualität und Menge der Biomarker-Proben für die Analyse zur Verfügung stehen. Die explorative Biomarker-Analyse wird unter Verwendung der Biomarker-Population durchgeführt. <p>Beschreibung der statistischen Methoden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Allgemeiner Ansatz</p> <p>Bei kontinuierlichen Variablen umfasst die deskriptive Statistik die Anzahl der Patient*innen, MW, SD, Median, Q1, Q3, Min und Max. Für kategoriale Variablen werden in der deskriptiven Statistik die Häufigkeit und der Prozentsatz angegeben. Sofern nicht anders angegeben, ist die Baseline als der letzte Wert definiert, vor Beginn der Studienmedikation.</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten</p> <p>Alle verfügbaren Daten werden in die Analyse einbezogen. Bei Ereigniszeitanalysen wie der des PFS, werden Patient*innen, bei denen das Ereignis nicht eingetreten ist, in der Analyse zensiert. Für andere Analysen werden die Werte für fehlende Daten gegebenenfalls entsprechend den Vorgaben des SAP imputiert. Alle auf dem Case Report Form (CRF) erfassten Daten werden in die Datenlistings aufgenommen, die in dem Clinical Study Report (CSR) enthalten sind.</p> <p>Demografische Daten und Baseline-Charakteristika der Patient*innen</p> <p>Die Charakteristika der Patient*innen werden nach Behandlungsgruppen unter Verwendung der ITT-Population für zwei Gruppen von Patient*innen zusammengefasst: <i>ESRI</i>-mut Patient*innen und alle Patient*innen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd). Deskriptive Statistiken für kontinuierliche und kategoriale Variablen werden für demografische Daten der Patient*innen, Baseline-Charakteristika, frühere Krebstherapien und andere Baseline-Charakteristika bereitgestellt. Es werden keine Hypothesentests durchgeführt.</p> <p>Behandlungsexposition</p> <p>Die Behandlungsexposition wird nach Behandlungsgruppe als Dauer der Behandlung und Ausmaß der Exposition gegenüber dem Studienmedikament zusammengefasst. Die Dauer der Behandlung wird als die Tage von der ersten Dosis bis zur letzten Dosis berechnet und quantitativ zusammengefasst.</p> <p>Das Ausmaß der Exposition wird anhand der Gesamtzahl der Dosen pro Patient*in und der Compliance gemessen. Die Compliance wird als Prozentsatz der Gesamtzahl der Dosen im Verhältnis zur erwarteten Anzahl von Dosen berechnet und quantitativ zusammengefasst. Die Gründe für die vorenthaltene(n) oder verzögerte(n) Dosis(-en) werden ebenfalls zusammengefasst.</p> <p>Analyse der primären Endpunkte</p> <p>Die primären Endpunkte sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS basierend auf der verblindeten IRC-Bewertung bei den <i>ESRI</i>-mut Patient*innen. • PFS basierend auf der verblindeten IRC-Bewertung bei allen Patient*innen (<i>ESRI</i>-mut und <i>ESRI</i>-mut-nd). <p>Die finalen Analysen der primären Endpunkte werden durchgeführt, wenn etwa 160 Ereignisse für das IRC-bewertete PFS bei den <i>ESRI</i>-mut Patient*innen aufgetreten sind und etwa 340 Ereignisse für das</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>IRC-bewertete PFS bei allen Patient*innen (<i>ESR1</i>-mut und <i>ESR1</i>-mut-nd) aufgetreten sind. Basierend einer Einschlusszeit von 15 Monaten wird geschätzt, dass dies etwa 27 Monate nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten, auftritt.</p> <p>Bei Patient*innen ohne objektives Fortschreiten der Erkrankung oder Tod wird das PFS am Tag der letzten Tumorbeurteilung oder am Tag des Todes zensiert oder wenn nach der Erstuntersuchung, zum Zeitpunkt der Randomisierung keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde.</p> <p>Die Analysen werden auf der Grundlage der ITT-Population für <i>ESR1</i>-mut Patient*innen und aller Patient*innen (<i>ESR1</i>-mut und <i>ESR1</i>-mut-nd) in der gesamten ITT-Population unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und grafisch mit medianen Ereigniszeiten und [95%-KI] dargestellt. Die Unterschiede bei den primären Endpunkten zwischen den Behandlungsgruppen werden mit dem stratifizierten Log-Rank-Test, mithilfe der Stratifizierungsfaktoren der vorherigen Behandlung mit Fulvestrant (ja vs. nein) und Vorhandensein von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), analysiert. Ein unstratifizierter Log-Rank-Test wird als Sensitivitätsanalyse berechnet. Ein Cox-Proportional-Hazards-Modell inkl. Behandlung und der zuvor genannten Stratifizierungsfaktoren wird verwendet, um das HR und das [95%-KI] zu schätzen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppen-Analysen</p> <p>Subgruppenanalysen des IRC-bewerteten PFS, OS, ORR, DoR und CBR werden auf die gleiche Weise, wie die Analysen unter Verwendung der ITT-Population für <i>ESR1</i>-mut Patient*innen und alle Patient*innen (<i>ESR1</i>-mut und <i>ESR1</i>-mut-nd) für die folgenden Stratifizierungsfaktoren (basierend auf eCRF) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit Fulvestrant (ja vs. nein) • Vorhandensein von viszeralen Metastasen (ja vs. nein). <p>Subgruppenanalysen des IRC-bewerteten PFS, OS, ORR, DoR und CBR werden auf die gleiche Weise, wie die Analysen unter Verwendung der ITT-Population für <i>ESR1</i>-mut Patient*innen und alle Patient*innen (<i>ESR1</i>-mut und <i>ESR1</i>-mut-nd) für die folgenden Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) • Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) • Region (Europa vs. Nord-Amerika vs. Asien vs. andere) • ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1) • Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein) • Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (1 vs. 2) • Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (0 vs. 1). <p>Eine Subgruppenanalyse wird nicht durchgeführt, wenn die Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe in jeder Behandlungsgruppe nicht ausreichend groß ist (z. B. <5%). Im Falle einer Subgruppenvariable mit mehr als zwei Subgruppenausprägungen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		kann ein Pooling in Betracht gezogen werden, wenn der Stichprobenumfang innerhalb der Subgruppenausprägung nicht ausreicht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 478 Patient*innen in die Studie eingeschlossen und randomisiert: a) Randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Elacestrant: 239 Patient*innen • SoC: 239 Patient*innen b) Tatsächlich geplante Behandlung erhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Elacestrant: 237 Patient*innen • SoC: 230 Patient*innen c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> • Elacestrant: 239 Patient*innen • SoC: 239 Patient*innen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der ersten Patientin oder des ersten Patienten: 10.05.2019 <ul style="list-style-type: none"> • 06.09.2021 (finaler PFS-Datenschnitt) • 08.07.2022 (FDA-Sicherheits-Datenschnitt) • 02.09.2022 (finaler OS-Datenschnitt)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010 b: 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid entsprechen 345 mg reinem Elacestrant bzw. 200 mg Elacestrant-Dihydrochlorid entsprechend 172 mg reines Elacestrant. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

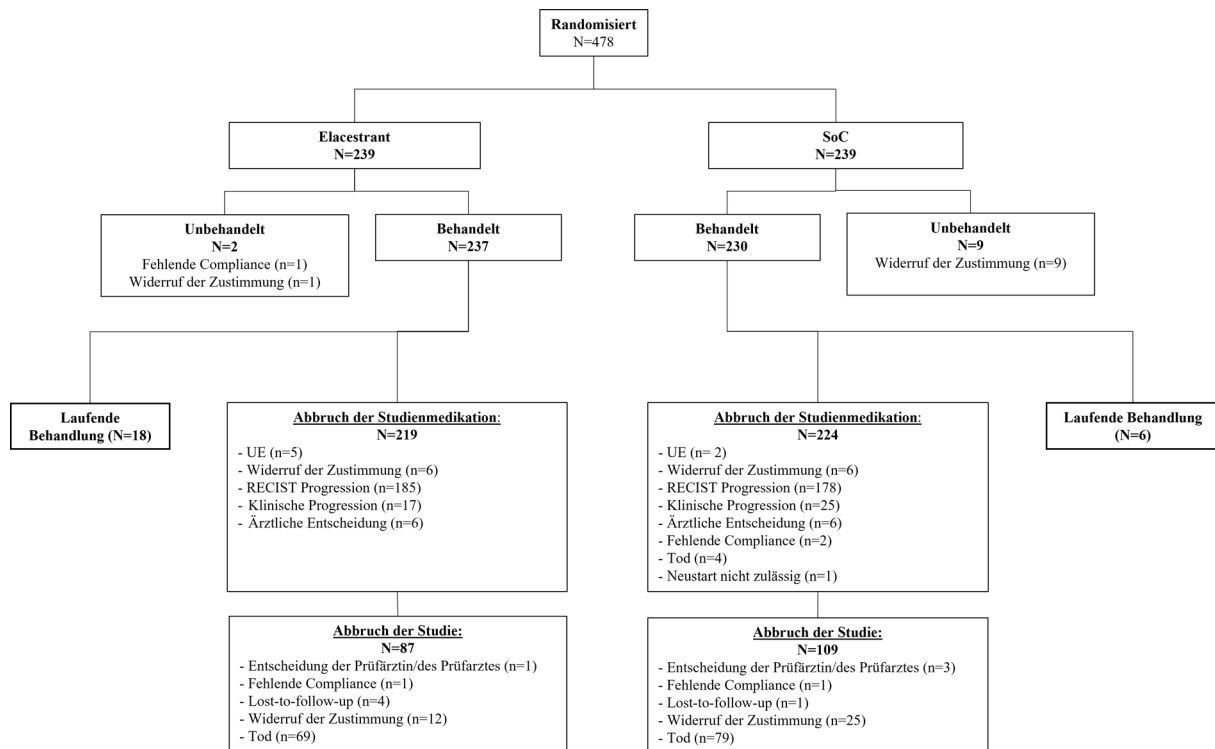


Abbildung 36: Flow-Chart der Studie EMERALD (Alle Patient*innen; Datenschnitt: 06.09.2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMERALD

Studie: EMERALD

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Statistischer Analyseplan	A
Studienprotokoll	B
Studienbericht	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weder Patient*innen noch Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weder Patient*innen noch Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie EMERALD wurde die stratifizierte Randomisierung durch ein Interactive Randomization Technology (IRT)-System durchgeführt. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 zu den Studienarmen Elacestrant und SoC zugeordnet. Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung auf Studienebene für die gesamte Studienpopulation waren der *ESR1*-Mutationsstatus (*ESR1*-mut; *ESR1*-mut-nd), vorangegangene Behandlung mit Fulvestrant (ja; nein) sowie Vorhandensein von viszeralen Metastasen (ja; nein).

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weder Patient*innen noch Prüfärzt*innen waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet. Eine Verblindung hätte eine unnötige Belastung der Patient*innen im Elacestrant-Arm und im SoC-Arm (Patient*innen, die nicht Fulvestrant erhielten) durch zusätzliche i.m.-Verabreichung (inkl. daraus resultierender potenzieller Nebenwirkungen) bedeutet. Um jedoch Verzerrungen bei der Durchführung der Studie zu minimieren, wurde das Personal, welches die statistischen Analysen durchführte, bis zum Zeitpunkt der Schließung der Datenbank für die Behandlungszuweisung verblindet. Mitarbeitende von Clinical Research Organisationen (CRO) und spezifische Mitarbeitende des Sponsors waren nicht auf individueller Patientenebene verblindet, wurden aber bis zur Schließung der Datenbank auf Ebene der aggregierten Daten verblindet. Zudem beurteilte ein verblindetes, unabhängiges IRC die radiologischen Aufnahmen und klinische Informationen, die während der Studie gesammelt wurden, um die im Protokoll definierten Endpunkte zum Ansprechen und zur Progression zu bestimmen. Zudem wurden die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit (PFS und OS) in festgelegten Abständen von einem unabhängigen Independent Data Monitoring Committee (IDMC) überprüft. Da die Bewertung der Endpunkte PFS, ORR, DoR sowie CBR basierend auf einer verblindeten IRC-Bewertung zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte, sowie eine objektive Beurteilung des Endpunkts OS möglich ist, wird im Folgenden eine potenzielle Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit für jeden Endpunkt separat dargestellt, da die Endpunkte nicht in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign betroffen sind. Auf Studienebene hat das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Es wurden keine sonstigen Aspekte hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene identifiziert.

Die Studie EMERALD hat folglich ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: OS (Gesamtüberleben)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weder Patient*innen noch Prüferinnen bzw. Prüfer waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das OS war in der Studie EMERALD sekundärer Endpunkt für den Vergleich der Behandlungsgruppen in der *ESRI*-mut Population und in der Gesamtpopulation. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei dem Endpunkt OS handelt es sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt, bei dem die Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache ausgewertet wird. Da die Feststellung eines Todesfalls unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie EMERALD zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Endpunkts OS wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts beeinflussen könnten, liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: PFS (Progressionsfreies Überleben)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weder Patient*innen noch Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das PFS war in der Studie EMERALD primärer Endpunkt für den Vergleich der Behandlungsgruppen in der *ESRI*-mut Population und in der Gesamtpopulation. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt, bei dem die Zeit bis zur dokumentierten Progression der Erkrankung (RECIST v1.1) gemäß der Bewertung durch ein verblindetes IRC oder Tod aus jeglicher Ursache ausgewertet wird. Da die Feststellung dieser beiden Ereignisse unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie EMERALD zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Endpunkts PFS wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: TTC (Zeit bis zur Chemotherapie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weder Patient*innen noch Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei dem Endpunkt TTC handelt es sich um einen objektiv bestimmaren Endpunkt, bei dem der Beginn und die Erforderlichkeit einer Chemotherapie nach der Studienintervention ausgewertet wurde. Da die Feststellung dieses Ereignisses unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie EMERALD zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Endpunkts TTC wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTC als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weder Patient*innen noch Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 lagen in beiden Studienarmen bis einschließlich Zyklus 22 bei über 70% und sind der Tabelle 4-30 zu entnehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Da die Patientinnen nicht verblindet waren, kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden.
Die Analyse des Endpunkts EORTC QLQ-C30 wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Den sonstigen Aspekten sind die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zuzuordnen, welche in beiden Studienarmen bis einschließlich Zyklus 22 bei über 70% lagen und der Tabelle 4-30 zu entnehmen sind. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weder Patient*innen noch Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten des Fragebogens EQ-5D-VAS lagen in beiden Studienarmen bis einschließlich Zyklus 22 bei über 70% und sind der Tabelle 4-34 zu entnehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Bei dem Endpunkt EQ-5D-VAS handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Da die Patientinnen nicht verblindet waren, kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts EQ-5D-VAS wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Den sonstigen Aspekten sind die Rücklaufquoten des Fragebogens EQ-5D-VAS zuzuordnen, welche in beiden Studienarmen bis einschließlich Zyklus 22 bei über 70% lagen und der Tabelle 4-34 zu entnehmen sind. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-VAS zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weder Patient*innen noch Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 lagen in beiden Studienarmen bis einschließlich Zyklus 22 bei über 70% und sind der Tabelle 4-30 zu entnehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Da die Patientinnen nicht verblindet waren, kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden.
Die Analyse des Endpunkts EORTC QLQ-C30 wurde für alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Den sonstigen Aspekten sind die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zuzuordnen, welche in beiden Studienarmen bis einschließlich Zyklus 22 bei über 70% lagen und der Tabelle 4-30 zu entnehmen sind. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weder Patient*innen noch Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

UE unabhängig vom Schweregrad: niedrig hoch
Schwere UE und SUE: niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Feststellung der UE unabhängig vom Schweregrad führt aufgrund der Kenntnis der Intervention zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial. Bei der Feststellung der schweren UE sowie SUE kann davon ausgegangen werden, dass die Kenntnis der Intervention zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial führt.

Die Analyse des Endpunkts Sicherheit wurde basierend auf der Safety-Population der Teilpopulation A1 durchgeführt, die alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation A1 umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Insgesamt wurden 97,5% der randomisierten Patientinnen in die Analyse eingeschlossen (im Elacestrant-Arm 100% der Patientinnen; im SoC-Arm 94,8% der Patientinnen), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann.

Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit als hoch für jegliche UE bzw. niedrig für schwere UE und SUE und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig bzw. hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Anhang 4-G ist diesem Modul als separates Dokument beigefügt.