

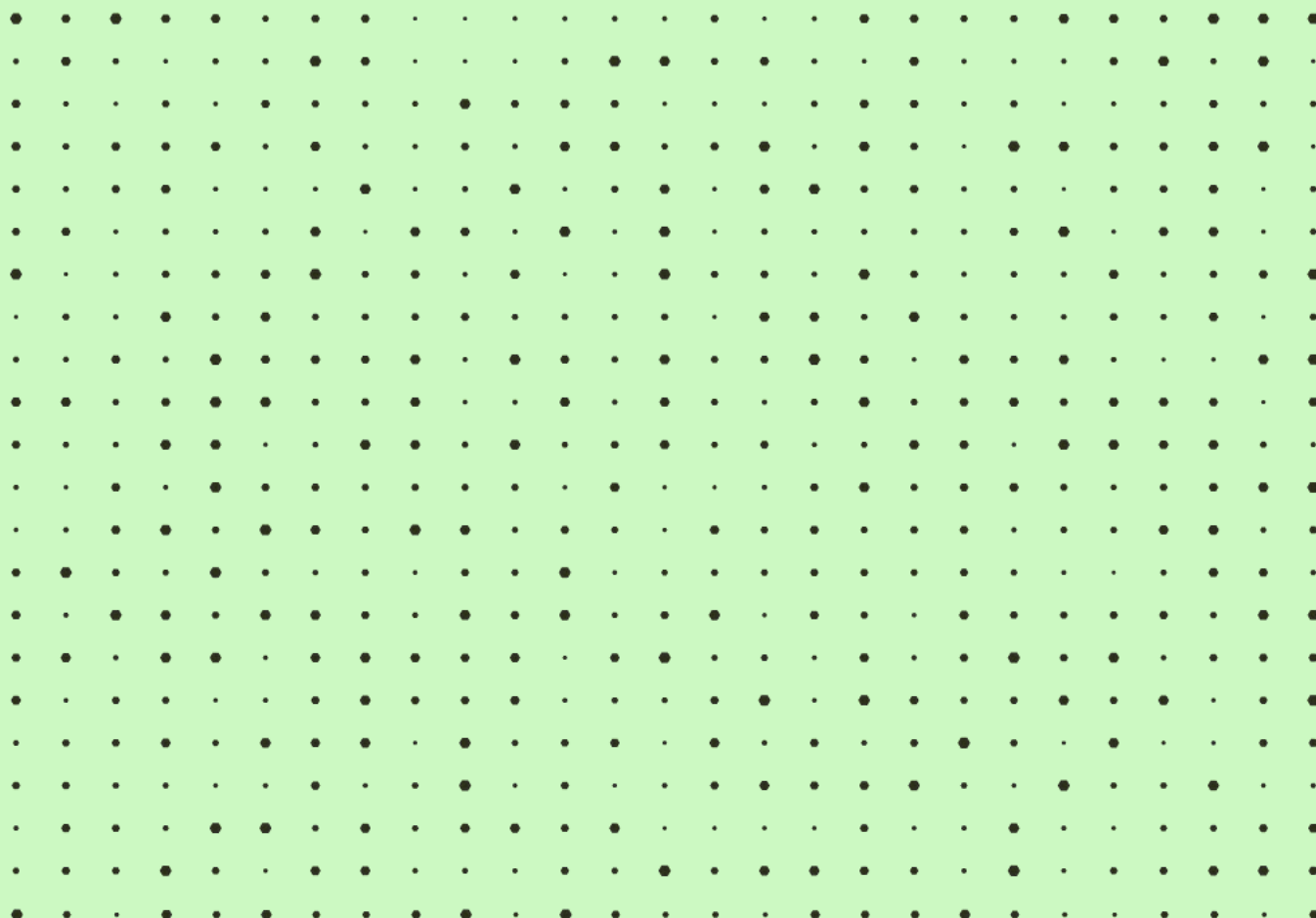
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Elacestrant (Orserdu)

Monoterapi til behandling av postmenopausale kvinner, og menn, med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK4/6-hemmer.

ID2023_051

24.03.2026



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Innholdsfortegnelse	3
Logg	5
Forkortelser	7
Metodevurdering av ID2023_051	8
Metode.....	8
Sykdom.....	9
Helseøkonomisk analyse	9
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	11
Utvidet informasjon.....	14
1. Bakgrunn	14
1.1 Østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.....	14
1.2 Behandling av østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende <i>ESR1</i> -mutasjon i norsk klinisk praksis.....	15
1.3 Forventet plassering av elacestrant i behandlingsalgoritmen	17
2. Klinisk evidensgrunnlag	18
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	18
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	19
2.2.1 DMPs vurdering.....	22
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt	22
2.3.1 Innsendt dokumentasjon	22
2.3.2 DMPs vurdering.....	25
3. Resultater.....	25
3.1 Pasientpopulasjon	25
Norsk klinisk praksis.....	27
3.2 Effekt i MT-populasjonen	27
3.2.1 Progresjonsfri overlevelse, PFS.....	27
3.2.2 Totaloverlevelse, OS	28
3.3 Effekt i subgrupper	29
3.3.1 Prespesifiserte subgrupper	29
3.3.2 <i>Post-hoc</i> definerte subgrupper.....	30
3.4 Livskvalitet.....	32
3.5 Sikkerhet.....	33
4. Økonomi.....	34
4.1 Legemiddelkostnader	34
4.2 Andre kostnader	35
4.3 Totale kostnader for et behandlingsløp	35
4.4 Budsjettkonsekvenser	36

5. Vurderinger i andre land	38
Referanser	39
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	41
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent.....	43

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	15-09-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-05-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	22-08-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	06-05-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	02-09-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	22-09-2025
Rapport ferdigstilt	24-03-2026
Total tid hos DMP ¹	214 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	127 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ²	87 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	11 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Bjørn Naume	Helse Sør-Øst
Hanna Elisabeth Dillekås	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Tale Voldseth	Utredningsleder	Rådgiver
Maria Almlöf	Saksutreder	Seniorrådgiver
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Per Anders Svor	Saksveileder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
ER	Østrogenreseptor
HR	Hormonreseptor
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
<i>ESR1</i>	Gen som koder for østrogenreseptor α
RWD	<i>Real world data</i> ; virkelighetsdata
ET	Endokrin terapi
HER2	Human epidermal vekstfaktorreseptor-2
RWE	<i>Real world evidence</i> ; evidens fra klinisk praksis

Metodevurdering av ID2023_051

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Orserdu (elacestrant). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at elacestrant har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Menarini Stemline. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_051 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk* for elacestrant (Orserdu) som monoterapi til behandling av postmenopausale kvinner, og menn, med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK 4/6-hemmer.
Legemiddelfirma	Menarini Stemline
Preparat	Orserdu
Virkestoff	Elacestrant
ATC-kode	L02BA
Aktuell indikasjon	Monoterapi til behandling av postmenopausale kvinner, og menn, med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK4/6-hemmer.
Virkningsmekanisme	Elacestrant er en potent, selektiv og oralt aktiv østrogenreseptor- α (ER α)-antagonist og -nedbryter. Elacestrant hemmer østradiolavhengig og -uavhengig vekst av ER α -positive brystkreftceller, inkludert modeller med østrogenreseptor 1 (ESR1)-genmutasjoner.
Dosering	Den anbefalte dosen er 345 mg (én 345 mg filmdrasjert tablett), én gang daglig. Maksimal anbefalt døgndose er 345 mg. Behandling skal fortsette så lenge klinisk nytte observeres eller til uakseptabel toksisitet oppstår.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Forenklet CUA og budsjettanalyse. Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i de relevante sammenligningene. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

* nå Direktoratet for medisinske produkter (DMP)

Sykdom

Lokalt avansert eller metastatisk, østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ brystkreft	
Om sykdommen	Brystkreft er en heterogen sykdom og karakteriseres ved et svært variert forløp. Lokalavansert og metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene. Ved metastatisk kreft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett. Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft og fem års relativ overlevelse for pasienter med fjernspredning var 44,4 % i perioden 2020–2024. Østrogenreseptor α (ER) er en nukleær hormonreseptor som driver tumorutvikling ved ER-positiv brystkreft, og er derfor mål for ulike endokrine behandlinger, inkludert elacestrant. Mutasjoner i østrogenreseptor-genet (ESR) utvikles ofte som følge av eksponering for aromatasehemmer (AI) og er sjelden forekommende ved tidlig brystkreft, men forekommer oftere ved HR-positiv metastatisk brystkreft.
Pasientgrunnlag i Norge	Pasientgrunnlaget er usikkert og er anslått med bakgrunn i data fra Kreftregistret og andre publikasjoner, samt innspill fra de medisinske fagekspertene. Omtrent 600 - 650 brystkreftpasienter utvikler metastatisk brystkreft årlig i Norge, og omtrent 76 % av brystkreft er ER+ HER2-. 73,9 % av pasienter med stadium IV ER+HER2- brystkreft mottok en CDK4/6 hemmer i 2024, og omtrent halvparten av disse vil være aktuelle for endokrin behandling i andre linje eller senere. En del nyere publikasjoner (1-3), anslår andelen ESR1-muterte til 40 %. Basert på dette, legger DMP til grunn at omtrent 70 pasienter kan være aktuelle for metoden i Norge årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Lokalt avansert eller metastatisk, ER-positiv, HER2-negativ brystkreft behandles individuelt. Aktuelle behandlingsformer er strålebehandling, endokrin behandling samt annen målrettet behandling og kjemoterapi. Pasienter som er aktuelle for behandling med elacestrant vil som oftest ha fått én tidligere behandlingslinje i form av endokrin behandling (stort sett aromatasehemmer) kombinert med en CDK4/6 hemmer. De medisinske fagekspertene vurderer at dagens behandlingsalternativer for de fleste pasienter, er fulvestrant monoterapi, alpelisib + fulvestrant, eller everolimus + eksemestan, med omtrent lik fordeling mellom alternativene. Et fåtall av pasientene vil kunne være aktuelle for behandling med elacestrant også i senere linjer, det vil si etter endokrine behandlinger eventuelt kombinert med målrettet behandling, og eventuelt også etter en runde med kjemoterapi. Analyse for ESR1-mutasjon vil måtte utføres for å selektene aktuelle pasienter. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, antas det at analyse for ESR1-mutasjon kan implementeres med tester som allerede utføres i dag, og dermed forventes det ingen store endringer i testpraksis.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av firmas innsendte helseøkonomiske analyser	
Populasjon	Firmas opprinnelig innsendte analyser gjaldt postmenopausale kvinner, og menn, med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert progresjon etter minst 12 måneders tidligere behandling med CDK4/6-hemmer + endokrin behandling.

	På forespørsel leverte firma en analyse av populasjonen som samsvarer med godkjent indikasjon, det vil si: Postmenopausale kvinner, og menn, med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK4/6-hemmer.
Intervensjon	Elacestrant monoterapi
Komparator	I firmas opprinnelige innsendte analyser var alpelisib + fulvestrant og everolimus + eksemestan komparatorer. På forespørsel leverte firma en analyse hvor komparator var utprøvers valg av endokrin monoterapi, basert på effektdata fra EMERALD. DMP vurderer at alpelisib + fulvestrant, everolimus + eksemestan, og endokrin monoterapi er relevante komparatorer for metodevurderingen.
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	Firmas opprinnelige analyser var basert på to ulike indirekte sammenligninger (ITC), hvor effekt av elacestrant var hentet fra <i>post-hoc</i> definerte subgrupper fra studien EMERALD (pasienter som hadde progrediert etter minst 12 måneder på CDK4/6-hemmer + endokrin behandling), mens effekt av komparatorene alpelisib + fulvestrant og everolimus + eksemestan var basert på registerdata fra en amerikansk RWE-database (Flatiron). På forespørsel leverte firma en analyse hvor effekt av elacestrant og komparator var hentet fra EMERALD, en fase III, randomisert, åpen multisenterstudie av elacestrant sammenlignet med utprøvers valg av endokrin monoterapi (fulvestrant, anastrozol, letrozol eller eksemestan) til behandling av postmenopausale kvinner og menn med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK4/6-hemmer.

DMP har vurdert de innsendte helseøkonomiske analysene fra Menarini Stemline og forutsetningene for disse. DMP mener firmas opprinnelige innsendte analyser ikke er egnet som grunnlag for å belyse kostnadseffektivitet av elacestrant. Hovedgrunnen er at analysene er basert på indirekte sammenligninger med svært usikre estimater av relativ effekt. Videre, er disse analysene utført på *post-hoc* definerte subgrupper som ikke inkluderer hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon. Det er usikkert hvordan man best definerer populasjonen som vil motta elacestrant i norsk klinisk praksis, men DMP vurderer at en analyse av populasjonen definert av godkjent indikasjon, vil være relevant. DMP har imidlertid åpnet for at Menarini Stemline kunne levere en analyse av den *post-hoc* definerte subgruppen som de la til grunn opprinnelig (pasienter med progresjon etter minst 12 måneder tidligere CDK4/6-hemmer i kombinasjon med endokrin behandling), men hvor relativ effekt var basert på direkte sammenlignende data fra EMERALD. Menarini Stemline har ikke levert dette.

På forespørsel sendte Menarini Stemline inn en helseøkonomisk analyse av populasjonen som samsvarer med godkjent indikasjon, og hvor relativ effekt var basert på direkte sammenlignende data fra EMERALD. Valideringen av denne analysen ble vanskelig gjort av krevende kommunikasjon med Menarini Stemline, og DMP vurderte at en fullstendig validering ikke var gjennomførbart innenfor et rimelig tidsvindu. DMP har imidlertid gjort en overordnet vurdering av denne helseøkonomiske analysen, og endret framskrivning av OS og PFS til de framskrivningene som DMP mener er mest plausible (Weibull for begge behandlingsarmer for OS, eksponentiell for begge behandlingsarmer for PFS), uten å gjøre øvrige endringer.

For ytterligere kontekstualisering av prisnivå har DMP inkludert en ren prissammenlikning av elacestrant og de to andre relevante komparatorene utover studiekomparator (alpelisib + fulvestrant

og everolimus + eksemestan). Det understrekes at relativ effekt av elacestrant sammenlignet med disse ikke er kjent.

Eksplorative analyser basert på Menarini Stemline sin modell, for pasientpopulasjonen omfattet av markedsføringstillatelsen og med endokrin monoterapi som komparator (med DMPs valg av framskrivning) peker mot at det prisnivå for elacestrant som normalt sett vil anses som kostnadseffektivt prisnivå sammenlignet med endokrin monoterapi, ligger i tilsvarende område som prisnivå for alpelisib + fulvestrant og everolimus + eksemestan. Analyseresultater/ prissammenligninger med rabatterte (konfidensielle) priser foreligger i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Effekt og sikkerhet av elacestrant sammenlignet med utprøvers valg av endokrin monoterapi (fulvestrant, anastrozol, letrozol eller eksemestan) til behandling av postmenopausale kvinner og menn med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK4/6-hemmer, er evaluert i den randomiserte, åpne, multisenter studien EMERALD. For å være med i studien måtte pasientene vurderes av utprøver som egnede kandidater for endokrin monoterapi. Pasienter ble ekskludert ved symptomatisk metastatisk visceral sykdom (inkludert blant annet utbredt leveraffeksjon, ubehandlede eller progressive CNS-metastaser), samtidig hjertesykdom, eller ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Resultater er basert på data fra en subgruppe på 228 pasienter med dokumentert aktiverende ESR1-mutasjon (MT-populasjonen). Medianalder var 63,5 år. De fleste pasientene var hvite (82 %). Ingen menn ble inkludert. Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (57 %) eller 1 (43 %). 73 % av pasientene i kontrollarmen mottok fulvestrant som utprøvers valg av endokrin monoterapi. Median varighet av eksponering for elacestrant var 2,8 måneder (variasjonsbredde: 0,43 til 24,87).

Resultatene fra EMERALD-studien viser at for pasientene omfattet av godkjent indikasjon, forlenger elacestrant median progresjonsfri overlevelse (PFS) med 1,9 måneder sammenlignet med endokrin monoterapi. Ved datakutt for analyse av PFS (median oppfølgingstid 14 måneder) hadde 54 % av pasienter i intervensjonsarmen opplevd progresjon, mot 69 % i kontrollarmen. Median PFS var 3,78 måneder (95 % KI: 2,17 – 7,26) i intervensjonsarmen sammenlignet med 1,87 måneder (95 % KI: 1,87- 2,14) i kontrollarmen, HR 0,546 (95 % KI 0,387 – 0,768). Totaloverlevelse (OS) ved endelig OS-analyse (median oppfølgingstid ca. 27 måneder) viste ikke statistisk forbedret overlevelse med elacestrant; median OS 24,18 måneder (95 % KI 20,53 – 28,71) sammenlignet med 23,49 måneder (95 % KI 15,64 – 29,90) i kontrollarmen, HR 0,903 (95 % KI 0,629 – 1,298). EMA har vurdert at dataene ikke tyder på at elacestrant gir en forverring i totaloverlevelse. En *post-hoc* definert subgruppeanalyse ved et senere datakutt av pasientene omfattet av indikasjonen, og som i tillegg hadde mottatt ≥ 12 måneder med tidligere CDK4/6 inhibitor + endokrin behandling, viste median PFS på 8,61 måneder (95 % KI: 4,14 – 10,84) i elacestrantgruppen og 1,91 måneder (95 % KI: 1,87- 3, 68) i kontrollgruppen, HR 0,410 (95 % KI 0,262 – 0,634). *Post-hoc* analysen viste ingen forbedring i overlevelse med elacestrant: median OS var 27,73 måneder (95 % KI 21,49 – 31,93) med elacestrant mot 27,66 måneder (95 % KI 16,95 – 32,62) i kontrollgruppen.

I tillegg til endokrin monoterapi, er alpelisib i kombinasjon med fulvestrant, og everolimus i kombinasjon med eksemestan eller fulvestrant, vurdert å være relevante komparatorer. De rekrutterte medisinske fagekspertene har anslått omtrent lik fordeling mellom fulvestrant monoterapi, alpelisib + fulvestrant og everolimus + eksemestan for relevant pasientpopulasjon i dagens norske kliniske

praksis, men påpeker samtidig at bruken av fulvestrant monoterapi sannsynligvis er synkende. Det er ikke gjennomført kliniske studier som sammenligner effekten og sikkerheten av elacestrant mot kombinasjonsregimene. Firma leverte innledningsvis indirekte effektsammenligninger av elacestrant mot hver av komparatorene i form av to såkalt *ikke-ankrede MAIC*. DMP har vurdert at disse ikke er egnet til å belyse relativ effekt i foreliggende metodevurdering, og presenterer derfor ikke resultater fra de indirekte sammenligningene. Vi vet derfor ikke hvordan effekten av elacestrant er sammenlignet med alpelisib + fulvestrant eller everolimus + eksemestan.

Sikkerhetsprofilen til elacestrant er sammenlignbar med andre endokrine behandlinger, bortsett fra betydelig økt forekomst av gastrointestinale bivirkninger som kvalme (35 % vs. 16 % med fulvestrant og 25 % med aromatasehemmer) og oppkast (19 % vs. 7,5 % med fulvestrant og 10,3 % med aromatasehemmer). I EMERALD var de vanligste bivirkningene med elacestrant av grad ≥ 3 kvalme (2,7 %), økt ASAT (2,7 %), økt ALAT (2,3 %), anemi (2 %), ryggsmerte (2 %) og skjelettsmerte (2 %). Alvorlige bivirkninger rapportert hos ≥ 1 % av pasientene inkluderte kvalme, dyspné og venøs tromboembolisme. Seponering av behandlingen på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 6,3 % av pasientene i intervensjonsarmen og 4,4 % av pasientene i kontrollarmen i EMERALD.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med elacestrant er om lag 103 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Behandlingsvarighet med elacestrant og de tre ulike komparator-behandlingene i norsk klinisk praksis er ikke kjent, men de antas alle å være under ett år. DMP viser derfor legemiddelkostnader forbundet med 7 behandlingssykluser for hvert behandlingsregime. Legemiddelkostnadene for 7 behandlingssykluser på 28 dager med elacestrant er omtrent 721 000 NOK per pasient. Dette er omtrent 705 000, 408 000 og 538 000 NOK mer per pasient sammenlignet med de totale legemiddelkostnadene estimert for behandling med henholdsvis fulvestrant monoterapi, alpelisib i kombinasjon med fulvestrant, og everolimus i kombinasjon med eksemestan.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK 4/6-hemmer for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Lokalt avansert eller metastatisk ER+ HER2- brystkreft etter tidligere endokrin behandling er en alvorlig sykdom. Det finnes ingen kurativ behandling og fem års relativ overlevelse for pasienter med fjernspredning av brystkreft generelt, var 44,4 % i perioden 2020–2024. I en tidligere metodevurdering av kapivasertib til ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime, ble absolutt prognosetap for pasienter behandlet med fulvestrant monoterapi beregnet til 14 QALYs dersom median alder på 64 år legges til grunn (4). Dette samsvarer godt med median alder for inkluderte pasienter i EMERALD-studien. Videre tilsier 12-måneders overlevelse i kontrollgruppen fra EMERALD og i studien som lå til grunn for ovennevnte metodevurdering relativt likt prognosetap for disse pasientgruppene. Omtrent tilsvarende alvorlighetsgrad legges derfor til grunn i denne metodevurderingen.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Orserdu ved aktuell indikasjon vil være om lag 48 millioner NOK per budsjettår. Det er lagt til grunn at 70 pasienter vil behandles med Orserdu per budsjettår, og beregningene er basert på maksimal AUP med

mva. for Orserdu, Piqray og Afinitor, og refusjonspris med mva. for Fulvestrant og Aromasin. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Usikkerhet

Den randomiserte Fase III studien EMERALD sammenligner elacestrant med delvis relevant komparator; utprøvers valg av endokrin monoterapi (fulvestrant, anastrozol, letrozol eller eksemestan) hos aktuell pasientpopulasjon.

De medisinske fagekspertene har vurdert at i tillegg til endokrin monoterapi, er alpelisib i kombinasjon med fulvestrant, og everolimus i kombinasjon med eksemestan (eventuelt fulvestrant), like relevante komparatorene. Det finnes etter DMPs vurdering, ikke troverdige estimer av relativ effekt mot disse komparatorene. Følgelig er kostnadssammenstillingene uten kontekst når det gjelder relativ effekt, og behandlingsvarigheten av disse komparatorene i relevant indikasjon er usikker.

Endokrin sensitivitet er en forutsetning for behandling med endokrin terapi i metastatisk setting, inkludert elacestrant. Det er usikkert hvorvidt vurderingen av endokrin sensitivitet som ble gjort i EMERALD-studien er i tråd med dagens norske kliniske praksis. Dette kan ha konsekvenser for den eksterne validiteten av de oppnådde resultatene i MT-populasjonen. Firma har trukket frem en *post-hoc* definert subgruppe fra EMERALD (pasienter med progresjon etter minimum 12 måneder tidligere behandling med CDK4/6-hemmer i kombinasjon med endokrin terapi) som mer relevant enn MT-populasjonen som dokumentasjonsgrunnlag for effekt av elacestrant. De oppnådde resultatene i denne subgruppen kan tyde på at forlenget tid på forutgående CDK4/6-hemmer predikerer for bedre effekt av elacestrant sammenlignet med endokrin monoterapi. Imidlertid er resultatene forbundet med høy grad av usikkerhet av følgende grunner:

- Analysen er *post-hoc* definert og bør ses på som eksplorativ.
- Det er i høyere grad enn i MT-populasjonen, usikkerhet i estimatet av PFS. Dette skyldes stor grad av sensurering av PFS-kurvene. Sensureringen virker i tillegg å være asymmetrisk. Allerede ved to måneder er det svært få pasienter «at risk» i kontrollarmen. Dette kan gi en skjevhet i resultatene i favør av elacestrant.

ER+/HER2- brystkreft er et terapiområde i rask endring. Nylig ble CDK4/6 inhibitorer innført til adjuvant behandling av høyrisiko tidlig brystkreft. Det er foreløpig usikkert hvordan denne innføringen vil påvirke det aktuelle indikasjonsområdet. Dette kan ha betydning for antall pasienter som kan bli relevante for elacestrant (grunnet færre tilbakefall), og for relevansen av de oppnådde resultatene fra EMERALD.

Utvidet informasjon

1. Bakgrunn

1.1 Østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Brystkreft er ondartede forandringer som oppstår i brystkjertelvevet og er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2024 ble 4 215 kvinner og 36 menn diagnostisert med brystkreft for første gang (5). Sykdommen rammer først og fremst kvinner over 50 år og median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år (6). Brystkreft er en heterogen sykdom og karakteriseres ved et svært variert forløp; fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. Lokalavansert og metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene, og tilsvarer i hovedsak kreft i stadium III og IV. Ved metastatisk kreft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett. Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft og fem års relativ overlevelse for pasienter med fjernspredning var 44,4 % i perioden 2020–2024 (6). I senere år har imidlertid flere nye typer legemidler blitt tatt i bruk for denne gruppen, noe som har ført til bedre prognoser. Dersom man ser på alle diagnostiserte brystkrefttilfeller uavhengig av stadium var 92,9 % fortsatt i live etter fem år og 88,3 % fortsatt i live etter 10 år basert på tall fra 2020-2024 (6).

ER-positiv, HER2-negativ brystkreft

Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på ulike kombinasjoner og uttrykk av hormonreseptorer (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2) på celleoverflaten. Alle nye tilfeller av brystkreft undersøkes i dag for overuttrykk av disse biomarkørene som vil gi informasjon om sykdommen og styre valg av behandling. Omtrent 75 % av alle brystkreftpasienter er HR-positive/HER2-negative (6, 7). For å bestemme HR-status undersøkes både østrogenreseptor α (ER) og progesteronreseptor (PR). Pasienter som defineres som HR-positive kan ha overuttrykk av kun østrogenreseptor α (ER) eller både ER og progesteronreseptor (PR). ER-status er avgjørende for valg av behandling, som er forskjellig for ER-positiv vs. ER-negativ metastatisk brystkreft (se kapittel 1.3). Bestemmelse av PR-status har først og fremst prognostisk betydning (8). I indikasjonsordlyden for elacestrant angis ER-positive, HER2-negative pasienter med en aktiverende *ESR1*-mutasjon som aktuell pasientpopulasjon.

Aktiverende mutasjoner i *ESR1*

Østrogenreseptor α (ER) er en nukleær hormonreseptor som driver tumorutvikling ved ER-positiv brystkreft, og er derfor mål for ulike endokrine behandlinger, inkludert elacestrant. Genet som koder for ER kalles *ESR1*. Aktiverende mutasjoner i ligandbindende område av *ESR1* fører til kontinuerlig aktivering av prosesser involvert i tumorutviklingen. Slike mutasjoner kan føre til mangelfull effekt (resistens) av endokrin behandling av typen aromatasehemmere (AI), mens kliniske data kan tyde på at *ESR1*-mutasjon ikke nødvendigvis betyr resistens overfor fulvestrant (9). Mutasjoner i *ESR1* utvikles ofte som følge av eksponering for AI i metastatisk setting, og er sjelden forekommende ved tidlig brystkreft, men forekommer oftere ved HR-positiv metastatisk brystkreft (10, 11). Studier som har undersøkt forekomst av aktiverende mutasjoner i *ESR1* ved metastatisk brystkreft som har progrediert under endokrin behandling oppgir varierende prevalens på mellom 20 - 60% (7, 9). I EMERALD-studien som ligger til grunn for dokumentert effekt av elacestrant, var andelen *ESR1*-positive omtrent 50 %. De medisinske fagekspertene bekrefter at det er ukjent hvor vanlig forekommende *ESR1*-mutasjon er hos denne pasientgruppen er i Norge, siden mutasjonstesting for *ESR1* sjelden gjøres i dagens kliniske praksis, men anslår en noe lavere andel (omtrent 40 %). Indikasjonsordlyden for elacestrant presiserer at aktuelle pasienter skal ha påvist en aktiverende *ESR1*-mutasjon. Effektiv og

sikker bestemmelse av de aktuelle genetiske forandringene er avgjørende for å kunne tilby riktig behandling til riktig pasient.

Testing for genetiske forandringer i *ESR1*

Mutasjonsanalyse for *ESR1* gjøres ikke rutinemessig i norsk klinisk praksis i dag, men kan ifølge handlingsprogrammet være aktuelt hvis det vurderes å starte opp med AI i metastatisk situasjon. Ved påviste *ESR1* mutasjoner vil man da i stedet kunne velge fulvestrant (11, 12). Ifølge de medisinske fagekspertene gjøres dette i liten grad i dagens kliniske praksis. Innføring av foreliggende metode forutsetter rutinemessig *ESR1*-analyse av aktuelle pasienter, og vil utføres på pasienter ved progresjon på forutgående endokrin behandling.

I norske sykehus gjøres mutasjonsanalyser oftest på en biopsi tatt fra primærtumor eller fra en metastase. På grunn av tumorheterogenitet må man anta at mutasjonsanalysen fra biopsien i noen tilfeller ikke representerer den delen av tumor som er av størst betydning for videre sykdomsutvikling (12). ESMO retningslinjer anbefaler å gjøre genanalyser for å detektere *ESR1*-mutasjoner på sirkulerende tumor-DNA fra blodprøver dersom metoden blir innført i Norge (13). De medisinske fagekspertene tror at det vil være mulig å gjennomføre *ESR1*-mutasjonsanalyse ctDNA i løpet av første del av 2026.

1.2 Behandling av østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende *ESR1*-mutasjon i norsk klinisk praksis

Pasientpopulasjonen aktuell for denne metodevurderingen er pasienter med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende *ESR1*-mutasjon som har sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK 4/6-hemmer. Per i dag er det ikke innført behandling spesifikt rettet mot aktiverende *ESR1*-mutasjon, og pasientpopulasjonen behandles derfor i hovedsak uavhengig av *ESR*-mutasjonsstatus.

Behandlingsalgoritmen for endokrin behandling av HR+HER2- metastatisk brystkreft er skjematisk fremstilt i Figur 1. Endokrin behandling forutsetter at sykdommen vurderes å være potensielt endokrinsensitiv. For behandlingsnaive pasienter er det avgjørende kriterium at tumor er ER-positiv (12). Endokrin sensitivitet vurderes deretter ut fra tid til progresjon på forutgående endokrin behandling. Oppdaterte ESMO-retningslinjer fra 2025 beskriver at primær/sekundær endokrin resistens vurderes for pasienter som progredierer under/innen 12 måneder etter adjuvant ET. For pasienter som vurderes å være endokrin sensitive, og progredierer etter førstelinje ET i metastatisk setting, beskriver retningslinjene at pasient- og sykdomskaraktistika, som tid til progresjon på forutgående ET-baserte regime, bør legges til grunn for optimalt tidspunkt for bytte fra ET-basert regime til et ikke-ET basert regime (14). De oppdaterte retningslinjene har ikke fastsatt hvor lang behandlingstid som bør legges til grunn ved vurdering av endokrin sensitivitet for pasienter som progredierer på førstelinje ET i metastatisk setting. De rekrutterte medisinske fagekspertene påpeker at vurderingen er individuell, og at andre faktorer, som mutasjonsstatus, også vil komme i betraktning ved vurdering av endokrinfølsomhet. Cytostatikabehandling er hovedsakelig aktuelt for endokrinresistent sykdom (12).

Førstelinjebehandling

Ifølge norske behandlingsretningslinjer (12) og de medisinske fagekspertene, er CDK4/6-hemmer i kombinasjon med endokrin behandling foretrukket førstelinjebehandling for den aktuelle pasientpopulasjonen. Aromatasehemmer som endokrin komponent er standard når *ESR1* ikke er mutert, eller mutasjonsstatus er ukjent. Ifølge årsrapport 2024 fra nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft ble 73,9 % av pasientene som debuterer med stadium IV HR-positiv/HER2-negativ brystkreft behandlet med CDK4/6-hemmer ved norske sykehus i 2024 (6). Pasienter med tilbakefall og

spredning av tidligere brystkreft, samt pasienter 75 år og eldre ved diagnosetidspunkt er ekskludert i dette datamaterialet, men tallene gir likevel en indikasjon på bruken av CDK4/6-hemmere i norske sykehus. Pasienter som ikke kan få CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling, får som regel endokrin behandling som monoterapi. Fagekspertene oppgir at den vanligste årsaken til at pasienter i Norge unntaksvis ikke tilbys CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling i metastatisk setting er at de vurderes til å ikke tåle behandlingen (f.eks. for lav funksjonsklasse, dårlig allmenntilstand).

Andrelinjebehandling

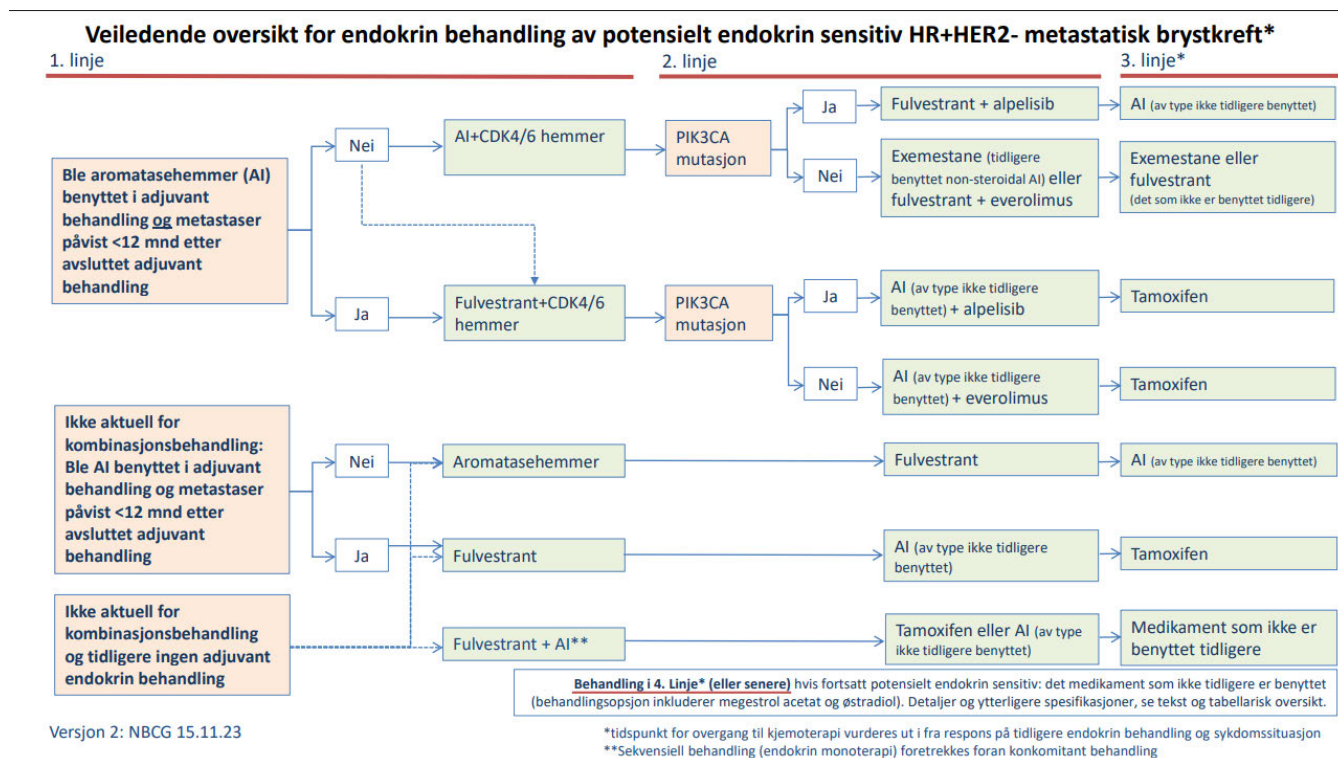
I norske behandlingsretningslinjer oppgis flere ulike behandlingsalternativer for andrelinjebehandling til den aktuelle pasientpopulasjonen (12).

- Aromatasehemmer (AI) eller fulvestrant i kombinasjon med everolimus er godkjent behandling for denne pasientpopulasjonen, men er ifølge de medisinske fagekspertene, relativt lite brukt i norsk klinisk praksis grunnet toksisitet.
- Omtrent 40 % av aktuell pasientpopulasjon kan antas å ha tumor med *PIK3CA*-forandring i tillegg til *ESR1*-mutasjon (15-17) . Alpelisib i kombinasjon med ET er et alternativ for pasienter med en *PIK3CA*-forandring (12). Ifølge de medisinske fagekspertene har også alpelisib en relativt toksisk bivirkningsprofil og tilbys derfor kun til pasienter med god funksjonsklasse.
- Endokrin behandling som monoterapi (hovedsakelig fulvestrant) er et behandlingsalternativ som benyttes når kombinasjonsbehandling ikke er aktuelt.

De medisinske fagekspertene sier det er vanskelig å anslå hvor stor andel av aktuell pasientpopulasjon som i dag mottar de ulike behandlingsalternativene i andre linje, men antar at omtrent lik fordeling mellom de tre ovennevnte alternativene ikke er usannsynlig.

Tredjelinjebehandling og utover

Dersom det vurderes at tumor fortsatt potensielt er endokrin sensitiv, tilbys endokrin behandling som ikke er forsøkt i tidligere linjer i metastatisk setting som tredjelinjebehandling eller senere. Behandlingsprogrammet skisserer aromatasehemmere, tamoksifen og andre hormonelle behandlinger som aktuelle alternativer (12).



Figur 1. Oversikt over behandlingsalgoritmen for aktuell pasientpopulasjon (18).

1.3 Forventet plassering av elacestrant i behandlingsalgoritmen

Elacestrant monoterapi er indisert til behandling av postmenopausale kvinner, og menn, med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK 4/6-hemmer. Dette kan være aktuelt for:

- **Pasienter i andre behandlingslinje.** Det er forventet at elacestrant vil være et foretrukket behandlingsalternativ for denne pasientgruppen og fortrenge, eventuelt forskyve dagens andrelinjebehandling til senere linjer. De rekrutterte medisinske fagekspertene fremhever at elacestrant trolig kan bli valgt hovedsakelig fordi det sannsynligvis har lavere toksisitet enn everolimus og alpelisib, samtidig som effektstørrelsen ser ut til å være minst like god sammenlignet med endokrin monoterapi. De påpeker også at det kan være noen få pasienter som vurderes til ikke å tåle CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling, men som likevel vil kunne få elacestrant i andrelinje, etter progresjon på endokrin behandling som monoterapi.
- **Pasienter i tredje behandlingslinje og senere.** De medisinske fagekspertene understreker at vurdering av egnet behandling er individuell, og at det kan være noen pasienter som får andre behandlingsalternativer i tidligere linjer, og som først blir aktuelle for elacestrant i tredje linje. Dette antas å gjelde et fåtall.

Behandlingsretningslinjene for brystkreft er i stadig endring grunnet ny forskning og hva som innføres i Nye metoder:

- Nylig er flere CDK4/6-hemmere metodevurdert og besluttet innført for bruk i adjuvant setting (ID2021_038; ID2024_026), og norske behandlingsretningslinjer anbefaler adjuvant abemaciclib i kombinasjon med endokrin behandling ved høyrisiko tidlig brystkreft. De medisinske fagekspertene ser for seg at det blir en mulighet for at man kan tilby pasienter CDK4/6-hemmer på nytt som førstelinjebehandling i metastatisk setting, dersom pasienten har hatt et visst progresjonsfritt intervall etter behandling med CDK4/6-hemmer i adjuvant setting. Fagekspertene

antar at det etter hvert vil komme nye retningslinjer for CDK4/6-hemmer behandling som legger til grunn at pasienten må ha vært progresjonsfri i et gitt antall måneder etter avsluttet behandling, før ny behandling kan initieres. For pasienter med rask progresjon etter behandling med CDK4/6-hemmer i adjuvant setting hvor det ikke er aktuelt med rebehandling kan dette imidlertid bety at nåværende andrelinjebehandling i metastatisk setting vil flyttes frem.

- En nederlandsk forskningsgruppe har nylig avdekket at det kan være kostnadsbesparende å flytte CDK4/6-hemmer-behandling til andrelinje i metastatisk setting uten at dette påvirker prognosene for pasientgruppen (19). I et slik tilfelle vil nåværende andrelinjebehandling potensielt flyttes frem.
- Det utvikles legemidler med lignende virkemekanismer og bruksområder som elacestrant (selektive og oralt aktive østrogenreseptor- α (ER α)-antagonist og -nedbrytere, SERD), og flere av disse (kamizestrant) er under vurdering, eller har nylig mottatt positiv vurdering hos det europeiske legemiddelverket EMA (imlunestrant) (20, 21).

DMP understreker at behandlingsretningslinjene for brystkreft er dynamiske og antar at det vil skje endringer i behandlingslinjene etter hvert som ny kunnskap og nye behandlinger kommer til.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener at det er flere relevante komparatorer for denne metodevurderingen: endokrin monoterapi (hovedsakelig AI eller fulvestrant), alpelisib i kombinasjon med fulvestrant, og everolimus i kombinasjon med eksemestan eller fulvestrant er omtrent like relevante i norsk klinisk praksis.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Menarini Stemline har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser med hensikt å identifisere og oppsummere publisert dokumentasjon om behandling av avansert HR+/HER2- brystkreft med *ESR1*-mutasjon og eksponering for CDK4/6-hemmer i metastatisk setting (siste søk 14.01.2025). Spesielt fokus var på publikasjoner i subgruppen av pasienter som hadde mottatt i gjennomsnitt minimum 12 måneder forutgående behandling med CDK4/6-hemmer. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

Det ble identifisert én studie som rapporterte kliniske data med elacestrant; dette er den åpne, randomiserte fase III-studien EMERALD som sammenligner elacestrant med utprøvers valg av endokrin monoterapi (

Tabell 1). Studien er relevant for denne metodevurderingen.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

EMERALD som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for elacestrant er en randomisert, kontrollert, åpen fase 3-studie vurdert av EMA (

Tabell 1). Studien er relevant for denne metodevurderingen.

Tabell 1. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

EMERALD	
Studie ID	NCT03778931
Design	Fase III, randomisert, åpen, aktivt kontrollert, multisenter studie. Randomisering var stratifisert for <i>ESR1</i>-mutasjon(er) påvist i ctDNA (<i>ESR1-mut</i> vs. <i>ESR1-mut-nd</i>), tidligere fulvestrant (ja vs. nei) og tilstedeværelse av viscerale metastases (ja vs. nei).
Studielokasjon	Global; 17 land, 228 studiesentre.
Populasjon	Postmenopausale kvinner og menn med ER+/HER2-, avansert eller metastatisk (ikke aktuell for kurativt rettet behandling) brystkreft, som har hatt tilbakefall eller progresjon på minst én (og ikke mer enn to) tidligere endokrine behandlinger for avansert/metastatisk brystkreft, og som inkluderte en CDK4/6-hemmer i kombinasjon med ET. N= 478 total studiepopulasjon N= 228 med <i>ESR1</i>-mutasjon (MT-populasjonen). N= 159 med <i>ESR1</i>-mutasjon og ≥ 12 måneder tidligere CDK4/6i + ET (<i>post-hoc</i> definert subgruppe) <u>Andre viktige inklusjonskriterier</u> • Pasienter måtte være egnede kandidater for endokrin monoterapi • Progresjon under (eller innen 12 måneder etter) adjuvant ET var regnet som en tidligere linje med ET for avansert/metastatisk sykdom • Ett kjemoterapiregime i avansert/metastatisk setting var tillatt • Progresjon under (eller innen 28 dager etter) behandling med CDK4/6 hemmer i kombinasjon med enten fulvestrant eller AI i metastatisk setting • ECOG 0-1 <u>Viktige eksklusjonskriterier</u> • Tidligere anti-cancerbehandling eller utprøvende behandling dersom: - Fulvestrant <42 dager innen første dose studielegemiddel - ET <14 dager innen første dose studielegemiddel - kjemoterapi eller annen anti-cancerbehandling <21 dager innen første dose studielegemiddel - Strålebehandling innen 14 dager før første dose studielegemiddel (28 dager for hjernelesjoner) • Symptomatisk metastatisk visceral sykdom, inkludert, men ikke begrenset til: utbredt hepatisk involvering, ubehandlede eller progressive CNS-metastaser, symptomatisk lymfangittisk spredning til lunge.
Intervensjon	Elacestrant dihydroklorid 400 mg (tilsvarer elacestrant 345 mg)) tablett én gang daglig inntil progresjon eller klinisk signifikant toksisitet.
Komparator	Utprøvers valg av endokrin monoterapi bestående av én av følgende: • fulvestrant 500 mg i.m. på dag 1, dag 15, dag 21 av syklus 1. Deretter dag 1 av hver 28-dagers syklus • anastrozol oralt 1 mg daglig • letrozol oralt 2,5 mg daglig • eksemestan oralt 25 mg daglig Behandling ble gitt inntil progresjon eller klinisk signifikant toksisitet.

Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS, IRC-vurdert) i <i>ESR1-mut</i> pasienter PFS i alle pasienter
Viktige sekundære endepunkter	Endepunkter målt i total studiepopulasjon og MT-populasjon: • Totaloverlevelse (OS) • Responsrate (ORR, CBR, DOR) • Uønskede medisinske hendelser • Helserelatert livskvalitet målt ved EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 og PRO-CTCAE
Observasjonstid	Median oppfølgingstid for effekt og sikkerhet (unntatt endelig OS-analyse) var omtrent 13,96 måneder. Median oppfølgingstid ved endelig OS-analyse var omtrent 26,84 måneder.
Datakutt	PFS: 06.09.2021. Endelig OS-analyse: 02.09.2022. En oppdatert PFS-analyse ble også gjennomført ved dette datakuttet (data fra omtrent 1 år ekstra oppfølgingstid). Kun 7 ytterligere hendelser ble observert i dette tidsrommet. PFS-data fra dette datakuttet er ikke inkludert i metodevurderingen.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie.

Forkortelser: CBR: Clinical benefit rate; ctDNA: Circulating tumour DNA; DOR: duration of response; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimension-5 Level, EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ER+: oestrogen receptor-positive; *ESR1*: oestrogen receptor 1 gene; HER2-: human epidermal growth factor receptor 2-negative; OS: totaloverlevelse; ORR: objektiv responsrate; PFS: progresjonsfri overlevelse; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRC: Imaging review committee

2.2.1 DMPs vurdering

EMERALD ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av elacestrant, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. De rekrutterte medisinske fagekspertene mener at komparator i studien er relevant for deler av den aktuelle pasientpopulasjonen (omtrent en tredjedel). DMP vurderer at data fra EMERALD kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å belyse relativ effekt av elacestrant sammenlignet med endokrin monoterapi. For relativ effekt mot andre relevante komparatorer, vil det være nødvendig med en evidenssyntese (se under).

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Den opprinnelige innsendelsen til Menarini Stemline inneholdt helseøkonomiske analyser hvor elacestrant var sammenlignet med firmas identifiserte komparatorer, som var everolimus + eksemestan, og alpelisib + fulvestrant. Disse komparatorene inngikk ikke i EMERALD, og analysene var derfor basert på evidenssynteser i form av indirekte sammenligninger (ITC). I det følgende beskrives firmas innsendte dokumentasjon, metode, samt DMPs vurdering av evidenssyntesene.

2.3.1 Innsendt dokumentasjon

2.3.1.1 Grunnlag for effekt av intervensjon

Dokumentasjon for effekt av intervensjon i firmas opprinnelige grunnanalyser ble hentet fra EMERALD. Menarini Stemline har valgt å basere effekt av elacestrant på to *post-hoc* definerte subgrupper fra intervensjonsarmen, definerte ut fra behandlingsvarighet med forutgående CDK 4/6i + ET $\geq$ 12 måneder. Firmas begrunnelse for å begrense utvalget til pasienter med $\geq$ 12 måneder forutgående CDK4/6i + ET, er at 12 måneders behandlingsvarighet på forutgående endokrin terapi er en proxy for endokrin sensitivitet, som ifølge Menarini Stemline definerer en populasjon hvor elacestrant vil gi høyest verdi i norsk klinisk praksis.

Den ene populasjonen er derfor en subgruppe av pasienter fra EMERALD med ER+/HER2-lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende *ESR1*-mutasjon og progresjon *etter minst 12 måneder* på forutgående endokrin behandling, inkludert en CDK4/6 inhibitor. Denne populasjonen består av 78 pasienter, og sammenlignes med pasienter som har mottatt everolimus + eksemestan (se under).

Den andre populasjonen i firmas grunnanalyse, er en subgruppe av ovennevnte subgruppe, bestående av pasienter som i tillegg har PIK3CA-mutasjon. Denne populasjonen består av 27 pasienter, og sammenlignes med pasienter som har mottatt alpelisib + fulvestrant (se under).

2.3.1.2 Grunnlag for effekt av komparatorer

Komparatorene i firmas opprinnelig innsendte grunnanalyser var everolimus + eksemestan og alpelisib + fulvestrant. Disse komparatorene inngår ikke i EMERALD. Videre, identifiserte ikke litteratursøk direkte sammenlignende studier mellom elacestrant og disse komparatorene, eller andre studier hvor det er brukt samme (felles) komparator. Firma har derfor basert effekt av komparatorer på aggregerte data hentet fra den såkalte *real world data* (RWD; *virkelighetsdata*) databasen Flatiron. Menarini Stemline oppgir at *ESR1*-mutasjonsstatus for tiden ikke er tilgjengelig for relevant populasjon fra europeiske RWE registre, og valgte derfor å benytte en amerikansk database. Flatiron er en kommersiell amerikansk database som samler klinisk informasjon basert på individuelle elektroniske pasientjournaler fra deres samarbeidsklinikker i USA (22).

Data fra Flatiron ble valgt ut for å samsvare best mulig med pasientpopulasjonen fra EMERALD. Inklusjon av Flatiron-data forutsatte følgende kriterier (kilde: innsendt dokumentasjon):

- Bekreftet brystkreftdiagnose i pasientjournal, (inkludert bekreftet histologi fra vevsprøve) vurdert ved genetisk profilering eller basert på ICD-9/10-CM
- Kvinner 50 år eller eldre ved indeksstart (proxy for postmenopause)
- Evidens for ER+/HER2- ≤ 60 dager før stadium III inoperabel/metastatisk brystkreft
- Diagnosedato inntil 28 dager etter startdato for indekslinje
- Testet positiv for *ESR1-mut* før eller innen 28 dager etter oppstart indekslinje
- Pasient har minst to klinikkbesøk etter 1. januar 2011
- Diagnose stadium III inoperable/stadium IV brystkreft eller tidligere diagnose etterfulgt av utvikling av tilbakefall med fjernspredning.
- Evidens for endokrin behandling i første og/eller andre linje
- Evidens for behandling med CDK4/6i terapi i første og/eller andre linje
- Mottok everolimus + eksemestan eller alpelisib + fulvestrant i andre og/eller tredje linje (indekslinje)

Basert på de ovennevnte inklusjonskriteriene, samt ≥ 12 måneder tidligere CDK4/6 hemmer, ble data fra Flatiron på 32 pasienter som mottok eksemestan + everolimus, og 33 pasienter som mottok alpelisib + fulvestrant brukt som dokumentasjonsgrunnlag for effekt av komparatorene i de respektive indirekte effektsammenligningene.

2.3.1.3 Metode for evidenssyntese

Grunnet mangel på direkte, sammenlignende studier av intervensjon og komparator, samt mangel på nettverk av studier med felles komparator, baserte Menarini Stemline den relative effekten av elacestrant på to ulike såkalte *ikke-ankrede matching-adjusted indirect comparisons*, MAIC; én for hver komparator.

En ikke-ankret MAIC muliggjør indirekte behandlingssammenligning (ITC) når behandlingene ikke er koblet via en felles komparator. Metoden benytter seg av effektdata tilgjengelig på individuelt pasientnivå (IPD) for elacestrant fra EMERALD, og aggregerte data fra Flatiron for komparatorene.

Fremgangsmåten for effektsammenligning gjennom uankrede MAIC, var å tildele pasientene fra EMERALD en vekt for å "matche" populasjonene i komparatorbehandlingene basert på pasientegenskaper som var rapportert i Flatiron, og som ble vurdert å være behandlingseffektmodifiserende eller viktige kliniske prognostiske faktorer. Den relative effekten av elacestrant ble deretter estimert ved å bruke effektdata fra en vektet populasjon fra EMERALD som ble antatt å være sammenlignbar med komparatorens populasjon.

En forutsetning for indirekte sammenlikninger er at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) ansees oppfylt. Dette betyr at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare. Menarini Stemlines oppgir at en klinisk ekspert har vurdert følgende pasientkarakteristika som prognostiske og/eller effektmodifiserende for den relevante pasientpopulasjonen (Tabell 2). DMP har ikke vurdert tilstrekkeligheten av metoden for å identifisere relevante karakteristika. De fleste oppgitte pasientkarakteristika ble ikke justert for i MAIC-en, da data stort sett ikke var tilgjengelige, se tabell under.

Tabell 2. Oversikt over firmas identifiserte prognostiske og/eller effektmodifiserende karakteristika for relevant pasientpopulasjon, og status for inklusjon i MAIC (kilde: Menarini Stemline)

Characteristic	Included in MAIC?	Comments
Age	Yes	Flatiron patients restricted to 50 years or older
Menopausal status	Partial	Included implicitly through a focus on postmenopausal women in EMERALD and older women in Flatiron
ECOG PS	No	Presence of ~25% unknown ECOG in Flatiron.
Number of metastatic sites	No	Excluded due to lack of data
Bone metastases / bone metastases only	No	Excluded due to lack of data
Visceral metastases	No	Excluded due to lack of data
Length of time on prior <i>CDK4/6i</i>	Partial	Included implicitly through population restriction (prior <i>CDK4/6i</i> ≥12 months)
Time since original diagnosis	No	Discrepancy in data available (only time since stage III diagnosis in Flatiron study)
ER expression	Partial	Included implicitly through population restriction (focus on <i>ESR1-mut</i>)
Histology (ductal vs. lobular)	No	Excluded due to lack of data
Prior chemotherapy	Yes	
Number of treatment lines in metastatic setting	Yes – for ET lines	Number of prior ET included as only number of prior lines of ET available
De novo vs. recurrent (i.e. diagnosed in adjuvant setting)	No	Excluded due to lack of data
De novo vs. progressed	No	Excluded due to lack of data

2.3.2 DMPs vurdering

En ikke-ankret MAIC antar at absolutte utfall kan forutses fra kovariatene; det vil si at det forutsettes at alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer blir kontrollert/justert for. Dette var ikke tilfelle i de innleverte sammenligningene, da data om de fleste slike faktorer ikke var tilgjengelige fra Flatiron databasen (se Tabell 2). Når faktorer som påvirker prognose og effekt ikke er justert for, vil resultatene være beheftet med skjevhet av ukjent størrelse og retning. Dette bidrar til at resultatene fra de indirekte sammenligningene anses som svært usikre.

Effektdata for intervensjonen var basert på resultater fra post-hoc definerte subgrupper med få inkluderte pasienter i hver gruppe. Videre, er informasjonen om effekt av komparatorerne hentet fra en amerikansk database med ukjent relevans for Norges befolkning, og inkluderer få pasienter. Alle disse faktorene bidrar til å svekke validiteten av relative effektestimater generert fra evidenssyntesene.

DMPs konklusjon om innsendt evidenssyntese for å etablere relativ effekt

DMP vurderer at de innsendte evidenssyntesene basert på uankrede MAIC ikke er godt egnet til å kvantifisere relativ effekt av elacestrant mot everolimus + eksemestan og alpelisib + fulvestrant. DMP vurderer at evidenssyntesene ikke er valide for bruk i metodevurderingen og aksepterer ikke de innsendte evidenssyntesene som grunnlag for kvantifisering av relativ effekt.

Evidenssyntesene omtales ikke i det videre, og alle resultater som presenteres er basert på direkte sammenligninger av relativ effekt fra EMERALD.

3. Resultater

3.1 Pasientpopulasjon

EMERALD-studien inkluderte postmenopausale kvinner og menn med ER+/HER2-, avansert eller metastatisk brystkreft som har hatt tilbakefall eller progresjon på minst én (og ikke mer enn to) tidligere endokrin behandling, inkludert en CDK4/6-hemmer i kombinasjon med ET (n= 478). Som tidligere beskrevet fikk elacestrant markedsføringstillatelse til behandling av en undergruppe av pasientene i EMERALD-studien med påvist aktiverende *ESR1*-mutasjon (MT-populasjon, n=228) (23). Resultater vises hovedsakelig for denne populasjonen. Firma har trukket frem en *post-hoc* definert subgruppe av pasienter med *ESR1*-mutasjon og ≥ 12 måneder tidligere behandling med CDK4/6i + ET (n= 159). Resultater fra *post-hoc* analyser av denne subgruppen oppsummeres i kapittel 3.3.

Randomiseringen i EMERALD-studien ble stratifisert på følgende variabler; *ESR1*-mutasjon, tidligere behandling med fulvestrant og tilstedeværelse av viscerale metastaser. 83 % av pasientene i kontrollarmen mottok fulvestrant som utprøvers valg av endokrin monoterapi («SOC», Standard Of Care).

En oversikt over pasientkarakteristikker ved grunnlinje vises i Tabell 3.

Tabell 3. Oversikt over pasientkarakteristikker i EMERALD ved grunnlinje (kilde Menarini Stemline)

	All patients with <i>ESR1</i> -mut	
	Elacestrant N=115	SOC N=113
Median age, years (range)	64.0 (28–89)	63.0 (32–83)
Female, n (%)	115 (100)	113 (100)

Race (patients could select >1) or ethnicity, n (%)		
White	84 (89.4)	80 (87)
Asian	5 (5.3)	8 (8.7)
Black or African American	4 (4.3)	4 (4.3)
Other	1 (1.1)	0 (0.0)
Hispanic	10 (8.7)	10 (8.8)
ECOG performance status, n (%)		
0	67 (58.3)	62 (54.9)
1	48 (41.7)	51 (45.1)
>1	0 (0.0)	0 (0.0)
Visceral metastasis^a, n (%)	81 (70.4)	84 (74.3)
Prior adjuvant therapy, n (%)	62 (53.9)	65 (57.5)
Prior therapies for advanced or metastatic disease, n (%)		
Prior <i>CDK4/6i</i>	115 (100)	113 (100)
Any prior ET ^b	112 (97.4)	109 (96.5)
Fulvestrant	27 (23.5)	28 (24.8)
AI	101 (87.8)	96 (85.0)
Tamoxifen	9 (7.8)	9 (8.0)
mTOR inhibitor	6 (5.2)	3 (2.7)
PI3K inhibitor	1 (0.9)	0 (0.0)
No. of prior lines of ET in the advanced or metastatic setting, n (%)		
1	73 (63.5)	69 (61.1)
2	42 (36.5)	44 (38.9)
No. of prior lines of chemotherapy in the advanced or metastatic setting, n (%)		
0	89 (77.4)	81 (71.7)
1	26 (22.6)	32 28.3)

Norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene vurderer at MT-populasjonen i den kliniske studien EMERALD i all hovedsak er representativ for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. De mener at det gjenspeiler norsk klinisk praksis at en større andel av pasientene vil ha mottatt tidligere AI sammenlignet med fulvestrant (ofte i kombinasjon med CDK4/6 hemmer), men påpeker at en større andel pasienter enn i studien (63,5 %) trolig vil ha mottatt kun én tidligere linje med endokrin behandling. Andre mindre forskjeller som påpekes, er at omtrent 20 % av pasientene i studien hadde fått kjemoterapi tidligere, mens andelen trolig vil være noe lavere i norsk klinisk praksis. Videre, behandles vanligvis pasienter med ECOG-status 2 i Norge, noe som ikke var tilfelle i studien

Kreftregisteret har publisert en rapport hvor 914 norske pasienter som startet med CDK4/6-hemmer i metastatisk setting hadde en medianalder på 64 år (24). Samme rapport beskriver at median behandlingstid med CDK 4/6 hemmer i 2019 – 2023 var i underkant av ett år, som antakelig vil tilsvare alder i aktuell pasientpopulasjon i Norge på rundt 65 år ved behandlingsstart.

Fagekspertene ga innspill til hvordan endokrin sensitivitet vurderes i norsk klinisk praksis. Dette har betydning for hvorvidt en pasient vil vurderes å være egnet for videre endokrin behandling, inkludert elacestrant. I utgangspunktet mener fagekspertene at pasienter med rask progresjon (innen 6-12 måneder) på forutgående ET generelt vurderes å ikke ha effekt av behandlingen. Dersom en pasient med rask progresjon viser seg å ha *ESR1*-mutert sykdom, vil vurderingen om en slik pasient kan være aktuell for elacestrant, likevel være individuell. Det vil være av betydning for denne vurderingen hvilken endokrin behandling som ble brukt i tidligere linje: dersom pasienten har stått på AI, kan elacestrant være et aktuelt behandlingsalternativ. Det vil sannsynligvis være mindre aktuelt med elacestrant dersom en slik pasient tidligere har stått på fulvestrant.

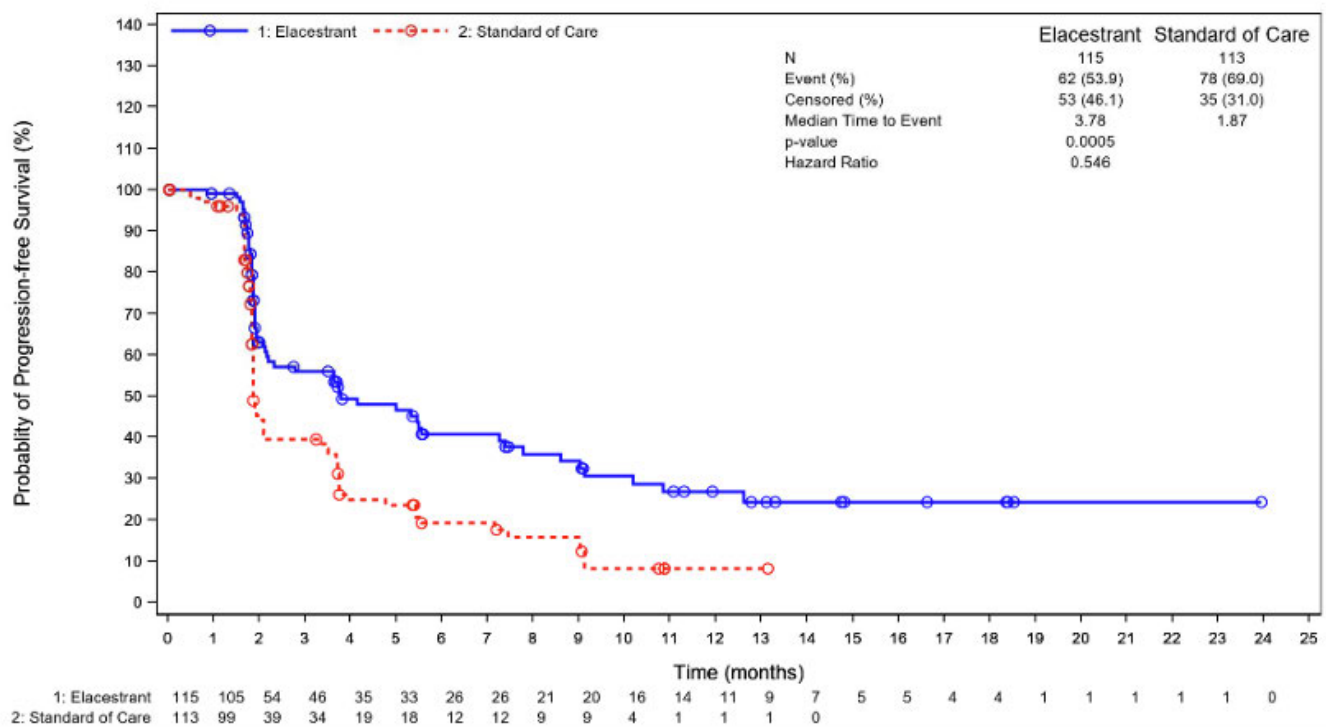
De medisinske fagekspertene bekrefter at MT-populasjonen i den kliniske studien EMERALD i all hovedsak er representativ for aktuell populasjon i norsk klinisk praksis. De påpekte forskjellene antas ikke å ha stor betydning for det relative effektestimatet. DMP vurderer at pasientenes alder i EMERALD (63-64 år) tilsvarer omtrent antatt alder på aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis (ca 65 år).

MT-populasjonen inkluderte ingen menn, men basert på felles biologisk og farmakologisk rasjonale, er det mulig å ekstrapolere resultatene til også å gjelde for menn (23).

3.2 Effekt i MT-populasjonen

3.2.1 Progresjonsfri overlevelse, PFS

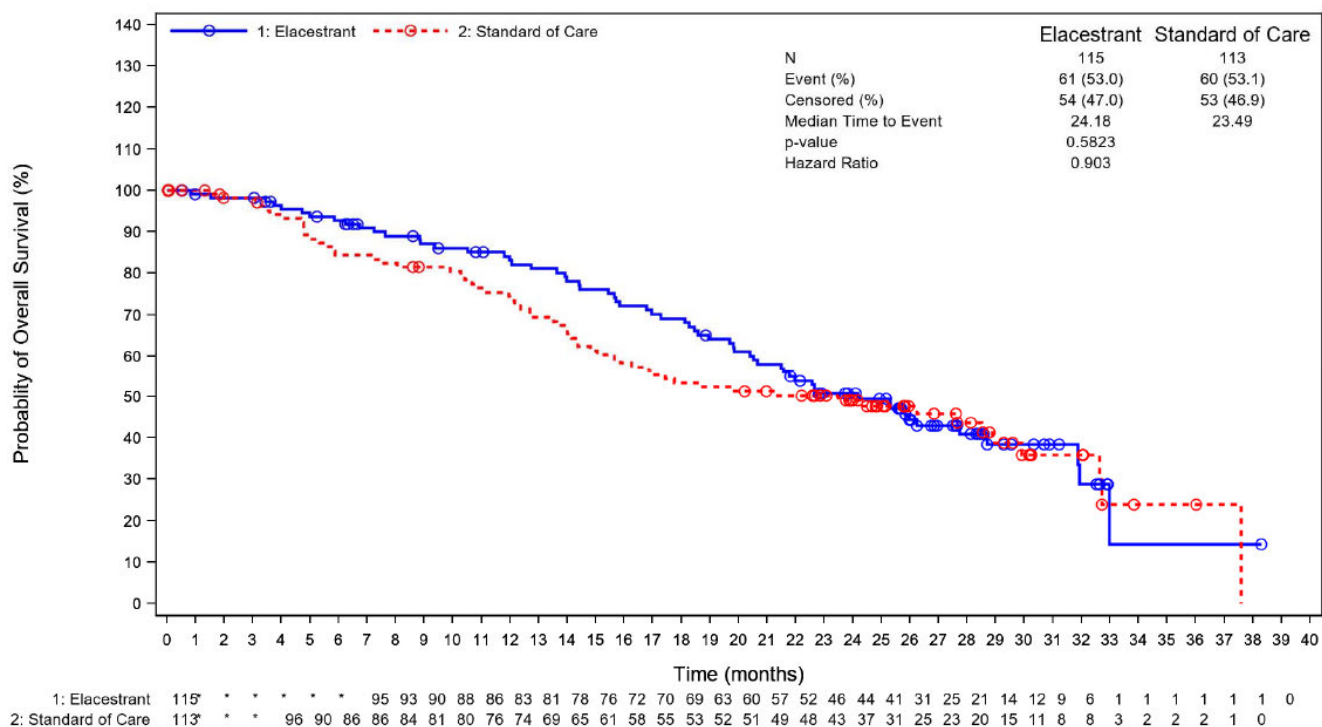
PFS vurdert av en uavhengig og blindet bedømmelseskomité var primært endepunkt i EMERALD. Datakutt for analysen av PFS var 09.06.2021. Median oppfølgingstid var da omtrent 14 måneder. Ved dato for PFS analyse hadde 62 (54 %) pasienter i intervensjonsarmen opplevd progresjon, mot 78 (69 %) i kontrollarmen. Median PFS var 3,78 måneder (95 % KI: 2,17 – 7,26) i intervensjonsarmen sammenlignet med 1,87 måneder (95 % KI: 1,87- 2,14) i kontrollarmen, HR 0,546 (95 % KI 0,387 – 0,768).



Figur 2. Kaplan-Meier-kurver for PFS hos pasienter med ESR1-mutasjon i EMERALD-studien, datakutt 09.06.2021 (kilde: EPAR)

3.2.2 Totaloverlevelse, OS

OS var et sekundært endepunkt i EMERALD. Datakutt for endelig analyse av OS var 02.09.2022. Median oppfølgingstid var da omtrent 27 måneder. OS ved endelig analyse viste ikke statistisk forbedret overlevelse med elacestrant; median OS 24,18 måneder (95 % KI 20,53 – 28,71) sammenlignet med 23,49 måneder (95 % KI 15,64 – 29,90), HR 0,903 (95 % KI 0,629 – 1,298) i kontrollarmen.

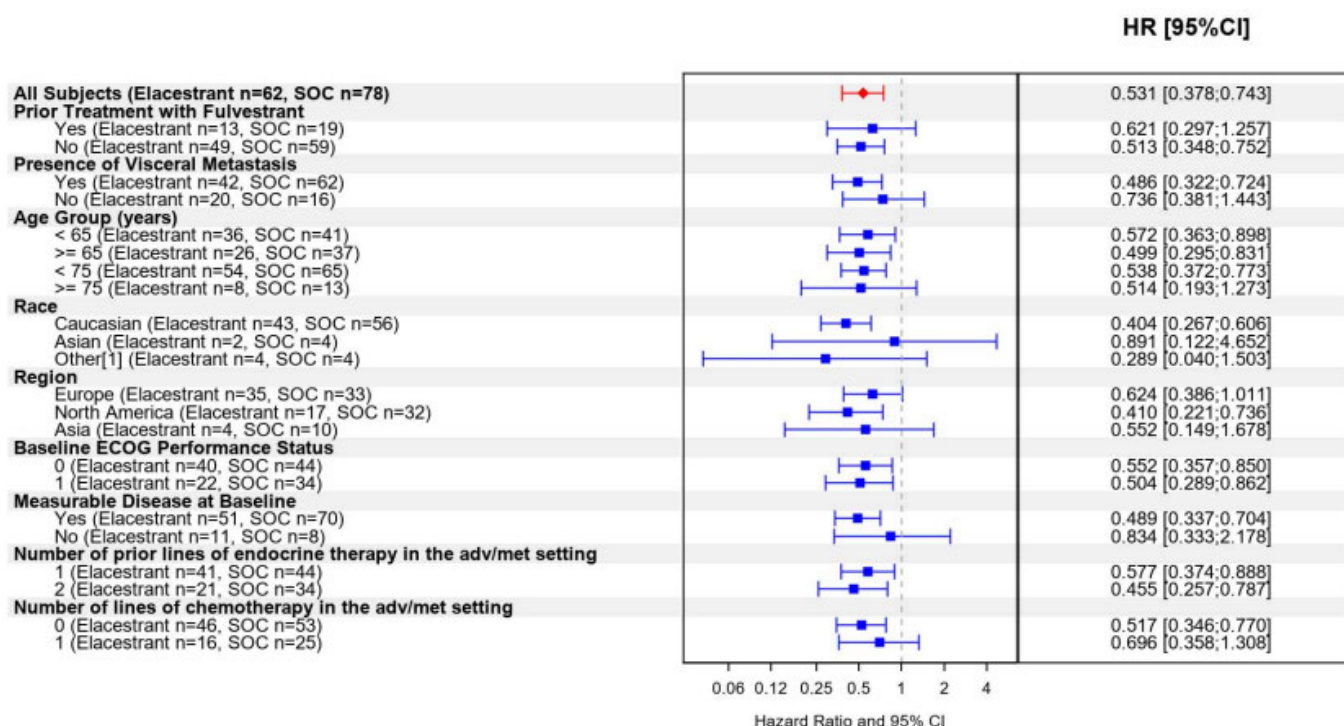


Figur 3. Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med ESR1-mutasjon i EMERALD-studien, datakutt 02.09.2022 (kilde: EPAR)

3.3 Effekt i subgrupper

3.3.1 Prespesifiserte subgrupper

Analyser av PFS og OS ble gjennomført på prespesifiserte subgrupper i EMERALD. Forest plot over PFS i subgrupper er vist i Figur 4. Subgruppeanalyser for OS viste punktestimater over 1 i subgruppen uten viscerale metastaser, alder < 65 år, alder < 75 år, asiatisk etnisitet, «annen» (*other*) etnisitet, region Nord-Amerika, baseline ECOG score 0, målbar sykdom ved grunnlinje og 1 tidligere linje med ET i avansert/metastatisk setting (data vises ikke; (23)).



Figur 4. Forest plot over PFS (per IRC vurdering) i forhåndsdefinerte subgrupper fra EMERALD (MT-populasjon), datakutt 06.09.2021 (Kilde: Menarini Stemline).

Forkortelser: CI, konfidensintervall; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; *ESR1*, oestrogen reseptor 1 gen; HR, hasardratio; IRC, independent review committee; PFS, progresjonsfri overlevelse; SOC, standard of care. "n" representerer antall PFS-hendelser og ikke antall pasienter i hver gruppe, angivelig grunnet plassmangel i figuren.

Subgruppeanalyser av PFS viser relativt konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i EMERALD, og ingen av subgruppene skiller seg nevneverdig ut (se Figur 4). OS-analysen av prespesifiserte subgrupper viste flere subgrupper hvor punktestimatet for HR lå over 1, men 95% konfidensintervall var vide og nedre intervallgrense var godt under 1. EMA har vurdert dette som betryggende (23).

3.3.2 Post-hoc definerte subgrupper

Menarini Stemline har utført *post-hoc* eksplorative subgruppeanalyser fra EMERALD studien på populasjonen med ER+/HER2- lokalavansert eller metastatisk brystkreft med aktiverende *ESR1*-mutasjon og progresjon etter ≥12 måneder tidligere behandling med CDK4/6 inhibitor + ET. Datakutt for analysene var 02. september 2022.

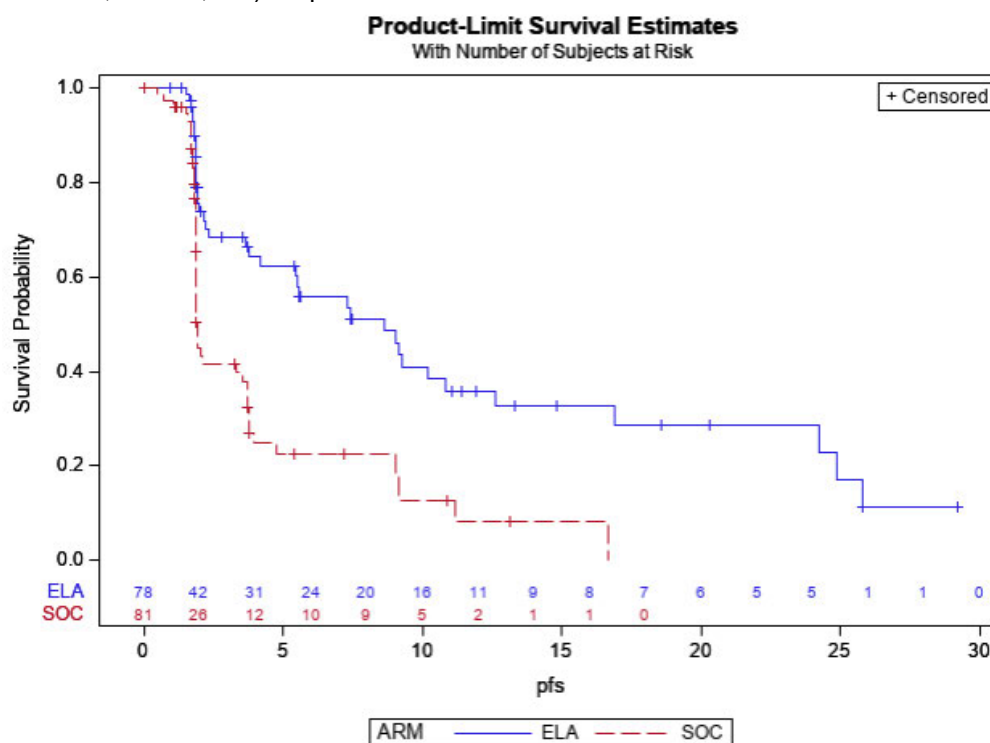
Pasientkarakteristikk ved grunnlinje

Antall pasienter i elacestrant-gruppe: 78; antall pasienter i kontrollgruppe: 81. Pasientkarakteristika ved grunnlinje var relativt godt balansert mellom armene, men det var noen forskjeller som påpekes; ECOG 0: 53,8 % i elacestrant-arm, mot 60,5 % i kontrollarm. ECOG 1: 46,2 i elacestrant-arm mot 39,1 % i kontrollarm. Videre, hadde færre pasienter i elacestrant-gruppen (16,7 %) mottatt fulvestrant tidligere, sammenlignet med kontrollgruppen (27,2 %). ECOG-status og tidligere bruk av fulvestrant er prognostiske/effektmodifiserende faktorer hvis fordeling i behandlingsgruppene antakelig trekker i motsatt retning av hverandre på effektresultatene: høyere ECOG score i elacestrantgruppen taler for kortere PFS og OS, mens lavere andel som har fått fulvestrant sannsynligvis predikerer for bedre effekt av elacestrant. Summen av eventuelle utslag på relativ effekt er ikke mulig å fastslå.

Progresjonsfri overlevelse, PFS

Ved dato for *post-hoc* PFS analysen hadde 39 (50 %) pasienter i elacestrantgruppen opplevd progresjon, mot 53 (65,4 %) i kontrollgruppen. Median PFS var 8,61 måneder (95 % KI: 4,14 – 10,84) i

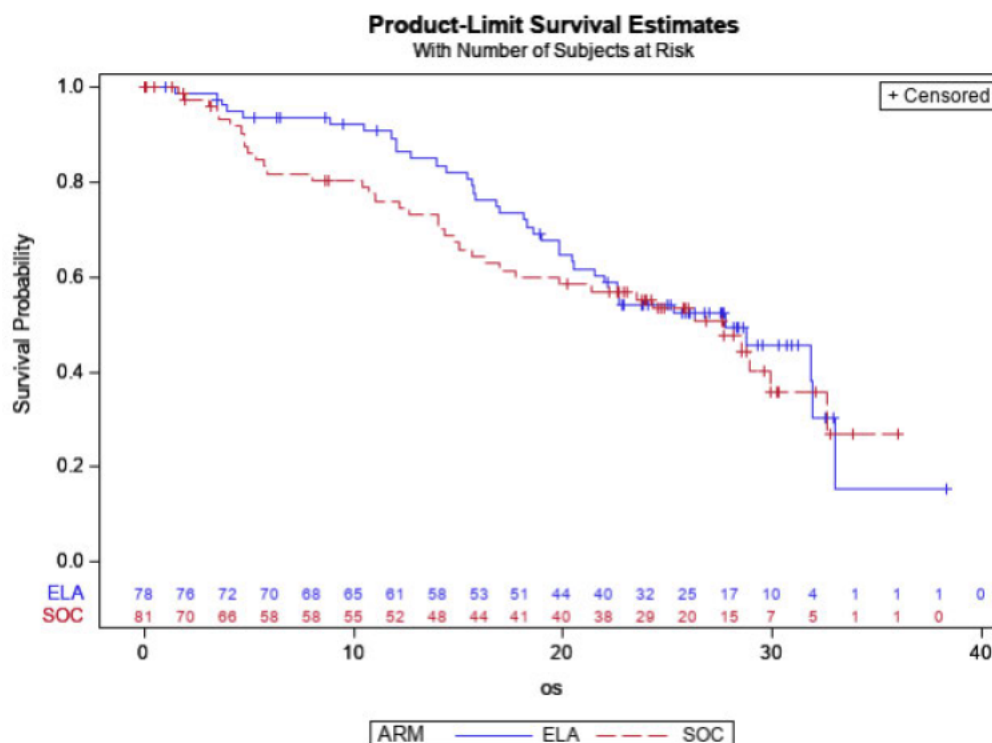
elacestrantgruppen sammenlignet med 1,91 måneder (95 % KI: 1,87- 3,86) i kontrollgruppen, HR 0,410 (95 % KI 0,262 – 0,634). Kaplan-Meierkurver vises under.



Figur 5. Kaplan–Meier kurver over uavhengig vurdert PFS hos pasienter med *ESR1-mutasjon* og ≥ 12 måneder tidligere CDK4/6i + ET (DCO 2nd September 2022) Kilde: innsendt dokumentasjon.

Totaloverlevelse, OS

Ved dato for *post-hoc* OS-analyse var 38 (48,7%) døde i elacestrant-gruppen, mot 38 (46,9 %) i kontrollgruppen. Det var ingen forskjell i median OS mellom gruppene, som var 27,73 måneder (95 % KI 21,49 – 31,93) med elacestrant mot 27,66 måneder (95 % KI 16,95 – 32,62), HR 0,856 (95 % KI 0,541 – 1,353). Kaplan-Meierkurver vises under.



Figur 6. Kaplan–Meier kurver over totaloverlevelse (OS) hos pasienter med *ESR1*-mutasjon og ≥ 12 måneder tidligere CDK4/6i + ET (DCO 2nd September 2022) Kilde: innsendt dokumentasjon

3.4 Livskvalitet

Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble vurdert i EMERALD-studien ved bruk av EQ-5D-5L-spørreskjema, som er et standardisert generisk instrument som brukes for å måle helseutfall.

Pasientene svarte på spørreskjemaene på dag 1 og dag 15 av syklus 1, dag 1 i syklus 2-4, dag 1 annenhver syklus mellom syklus 6-34, ved behandlingsavslutning, ved sikkerhetsoppfølging etter behandling og ved uplanlagte legebesøk. I analysen av helserelatert livskvalitet ble det inkludert 886 EQ-5D-5L-observasjoner fra 187 pasienter.

Resultater fra 5L ble konvertert til 3L-verdier etter metoden til Hernández Alava (25), i henhold til DMPs retningslinjer på innsendelsestidspunktet. De kartlagte nytteverdiene for de ulike helsestadiene ble summert ved hjelp av en *linear mixed-effects* regresjonsmodell. Menarini Stemline brukte blant annet kvantil-kvantilplott og Pearson-residualer for å teste modellen. Modellen inkluderer variabler for progresjonsstatus, alder og nyttevekt ved oppstart, antall tidligere behandlingslinjer, og eventuelle uønskede hendelser.

Tabell 4. Estimerte nyttevekter for progresjonsfri og progrediert sykdom fra EMERALD-studien (kilde: innsendt dokumentasjon).

Progresjonsstatus	Estimert nyttevekt	95 % konfidensintervall
Progresjonsfri sykdom	0,747	(0,728, 0,765)
Progrediert sykdom	0,707	(0,684, 0,730)

De estimerte nyttevektene for progresjonsfri og progrediert sykdom fra EMERALD-studien vist i Tabell 4 på henholdsvis 0,747 og 0,707 er på samme nivå som de estimerte nyttevektene brukt i metodevurderinger DMP har gjort for lignende indikasjoner (4, 26).

3.5 Sikkerhet

Sikkerhetsprofilen til elacestrant i EMERALD var sammenlignbar uavhengig av *ESR1*-mutasjon. Det var ingen merkbare forskjeller i forekomst av vanlige bivirkninger (23). Sikkerhetsdata presenteres for alle pasienter som mottok minst én dose studielegemiddel i EMERALD, uavhengig av *ESR* mutasjonsstatus, dersom ikke annet presiseres.

Sikkerhetsprofilen til elacestrant er sammenlignbar med andre endokrine behandlinger, bortsett fra betydelig økt forekomst av gastrointestinale bivirkninger som kvalme og oppkast. De vanligste uønskede medisinske hendelsene som ble rapportert med elacestrant i EMERALD var av typen gastrointestinale og inkluderer (> 10 %) kvalme (35,0 % vs. 16,1 % med fulvestrant og 25,0 % med AI), oppkast (19,0 % vs. 7,5 % med fulvestrant og 10,3 % med AI), diaré (13,9 % vs. 8,7 % med fulvestrant og 13,2 % med AI), forstoppelse (12,2 % vs. 6,2 % med fulvestrant og 7,4 % med AI) og dyspepsi (10,1 % vs. 2,5 % med fulvestrant og 2,9 % med AI). Andre vanlige hendelser med elacestrant (>10%) var fatigue, nedsatt appetitt, rygg smerter, leddsmerter økte leververdier (AST), hodepine og hetetokter (23).

De vanligste bivirkningene med elacestrant av grad ≥ 3 (≥ 2 %, rapportert fra to åpne studier i tillegg til EMERALD), var kvalme (2,7 %), økt ASAT (2,7 %), økt ALAT (2,3 %), anemi (2 %), ryggsmerte (2 %) og skjelettsmerte (2 %). Alvorlige bivirkninger rapportert hos ≥ 1 % av pasientene inkluderte kvalme, dyspné og venøs tromboembolisme (23).

Seponering av behandlingen på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 6,3 % av pasientene i intervensjonsarmen og 4,4 % av pasientene i kontrollarmen i EMERALD. Dosereduksjon på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 3,0 % av pasientene i intervensjonsarmen mot ingen i kontrollarmen (dosereduksjon var heller ikke tillatt for AI, og kun ved moderat nedsatt leverfunksjon for fulvestrant). Doseavbrudd på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 15,2 % av pasientene i intervensjonsarmen og 5,2 % av pasientene i kontrollarmen (23).

De vanligste bivirkningene som førte til seponering av elacestrant (≥ 1 % av pasientene) var kvalme og redusert appetitt. Kvalme var også den vanligste bivirkningen som førte til dosereduksjon. Bivirkninger som medførte doseavbrudd med elacestrant hos ≥ 1 % av pasientene var kvalme, abdominalsmerter, økt alaninaminotransferase, oppkast, utslett, skjelettsmerter, redusert appetitt, økt aspartataminotransferase og diaré (27).

4. Økonomi

4.1 Legemiddelkostnader

Tabell 5. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i kostnadssammenligningen. Priser med maksimal AUP uten mva. for elacestrant, alpelisib, og everolimus. Priser med refusjonspris uten mva. for fulvestrant og eksemestan.

Legemiddel	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Elacestrant	Tabletter 28 stk	345	103 025,12
Fulvestrant	Ferdigfylt sprøyte 2 x 5 ml	250	2 035,04
Alpelisib	Tabletter 56 stk	150	42 389,28
Everolimus	Tabletter 30 stk	10	25 818,00
Eksemestan	Tabletter 100 stk	25	1 222,08

De relevante komparatorer for elacestrant antas å være alpelisib i kombinasjon med fulvestrant, everolimus i kombinasjon med eksemestan eller fulvestrant, og endokrin monoterapi (fulvestrant, anastrozol, letrozol, eksemestan). For beregning av kostnader har DMP gjort noen forenklinger:

- For behandlingsalternativet everolimus i kombinasjon med eksemestan eller fulvestrant er det kun lagt til grunn kostnader for behandling med everolimus og eksemestan, da kostnadsforskjellen mellom eksemestan og fulvestrant er relativt liten.
- For behandlingsalternativet endokrin monoterapi er det kun lagt til grunn kostnader for fulvestrant monoterapi. 83% av pasientene i kontrollarmen fra EMERALD mottok fulvestrant, og de medisinske fagekspertene bekrefter at fulvestrant er det mest relevante endokrine behandlingsalternativet i monoterapi. Kostnadsforskjellene mellom fulvestrant og AI er liten.

Det er ikke gjort noen vurdering av eventuelle forskjeller i effekt mellom de ulike kombinasjonsbehandlingene.

Pasientene som mottok elacestrant i EMERALD-studien ble behandlet med et fast doseregime på 345 mg/dag, slik at det beregnes én pakning elacestrant per pasient per behandlingssyklus på 28 dager. Pasientene som mottok fulvestrant fikk en dose fulvestrant på dag 1 og dag 15 av første behandlingssyklus, og deretter én dose per påfølgende behandlingssyklus. Det beregnes derfor kostnad for to pakninger i første behandlingssyklus, mens det for påfølgende behandlingssykluser kun inkluderes kostnad for én pakning fulvestrant.

I DMPs metodevurdering av alpelisib i kombinasjon med fulvestrant (28) ble det lagt til grunn at pasienter som mottar behandlingen får 300 mg alpelisib daglig i kombinasjon med 500 mg fulvestrant på dag 1, 15, og 29, og deretter 500 mg fulvestrant hver 28. dag. Som for fulvestrant monoterapi beregnes det derfor kostnad for to pakninger fulvestrant i første behandlingssyklus, og kostnad for én pakke per påfølgende syklus. For alpelisib beregnes det én pakning per pasient per behandlingssyklus.

I EMAs vurdering av everolimus i kombinasjon med eksemestan til behandling av metastatisk brystkreft (29) ble det basert på hovedstudien lagt til grunn at pasientene mottok 10 mg everolimus og 25 mg eksemestan daglig. For everolimus beregnes dermed en sykluskostnad for 0,93 pakker per behandlingssyklus, tilsvarende beregnes det 0,28 pakker per behandlingssyklus for eksemestan.

Tabell 6. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator per behandlingssyklus i kostnadssammenligningen, ikke inkludert svinn. Priser med maksimal AUP uten mva. for elacestrant, alpelisib, og everolimus. Refusjonspris uten mva. for fulvestrant og eksemestan.

Behandling	Dosering	Legemiddelkostnad per behandlingssyklus på 28 dager (NOK)
Elacestrant monoterapi	345 mg daglig	103 025
Fulvestrant monoterapi	500 mg på dag 1, 15 og 29. Deretter 500 mg 1 gang i måneden.	4 070 (syklus 1) 2 035 (påfølgende sykluser)
Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant	Alpelisib 300 mg daglig Fulvestrant 500 mg på dag 1, 15 og 29. Deretter 500 mg 1 gang hver 28. dag.	46 459 (syklus 1) 44 424 (påfølgende sykluser)
Everolimus i kombinasjon med eksemestan	Everolimus 10 mg daglig Eksemestan 25 mg daglig	24 353

4.2 Andre kostnader

I innlevert dokumentasjon fra Menarini Stemline er det skissert andre kostnader knyttet til administrering, oppfølging i ulike helsestadier, behandling av uønskede hendelser, etterfølgende behandling, og til kostnader knyttet til livets slutfase. Disse kostnadene er sammenlignbare på tvers av behandlingsarmene, og det forventes ikke betydelige merkostnader knyttet til de overnevnte kostnadspostene ved eventuell innføring av intervensjonen.

4.3 Totale kostnader for et behandlingsløp

Basert på pakningsvedlegg, kliniske studier, samt tidligere metodevurdering av behandlingsløpene skissert i Kapittel 4.1 er det sannsynligvis forskjeller i gjennomsnittlig varighet for de ulike behandlingene. Alle behandlingene gis til progresjon med unntak av behandlingsavbrudd grunnet uakseptabel toksisitet eller bivirkninger.

Ettersom DMP ikke har grunnlag for å estimere relativ effekt mellom elacestrant og alpelisib i kombinasjon med fulvestrant eller mellom elacestrant og everolimus i kombinasjon med eksemestan, brukes en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 6 måneder, som tilsvarer omtrent 7 behandlingssykluser på 28 dager, for alle behandlingene.

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP, eventuelt refusjonspris der det foreligger, ekskludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 7. Totale legemiddelkostnader for behandlingsløp for intervensjon og komparatorer i kostnadssammenligningen. Priser med maksimal AUP eller refusjonspris der det foreligger uten mva., inkludert svinn.

Behandling	Antall <u>hele</u> pakninger for 7 behandlingssykluser	Totale kostnader per pasient for 7 behandlingssykluser (NOK, uten mva.)
Elacestrant monoterapi	Elacestrant: 7	721 175
Fulvestrant monoterapi	Fulvestrant: 8	16 280
Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant	Alpelisib: 7 Fulvestrant: 8	313 005
Everolimus i kombinasjon med eksemestan	Everolimus: 7 Eksemestan: 2	183 170

4.4 Budsjettkonsekvenser

Pasientgrunnet for Orserdu er usikkert og er anslått med bakgrunn i data fra Kreftregistret, publiserte artikler, samt innspill fra de medisinske fageksperter. Mellom 600 og 650 brystkreftpasienter utvikler metastatisk brystkreft årlig i Norge, og omtrent 76 % av brystkreft er ER+ HER2- (5-7). 73,9 % av pasienter med stadium IV ER+ HER2- brystkreft mottok en CDK4/6 hemmer i 2024 (6), og omtrent halvparten av disse vil være aktuelle for endokrin behandling i andre linje eller senere. Basert på en del nyere publikasjoner (1-3), anslås andelen ESR1-muterte til 40 %. Basert på dette, legger DMP til grunn at omtrent 70 pasienter kan være aktuelle for behandling med Orserdu i Norge årlig. Dette anslaget er lavere enn Menarini Stemline sitt anslag (■■■■ pasienter i år 1), og noe høyere enn anslaget gjort av de medisinske fageksperter (65 pasienter).

Som beskrevet i Kapittel 1.2 er det sannsynlig at fordelingen av pasienter som mottar Afinitor (everolimus) i kombinasjon med Aromasin (eksemestan), Piqray (alpelisib) i kombinasjon med fulvestrant, eller fulvestrant monoterapi er relativt lik. For budsjettberegninger antar DMP derfor som en forenkling at 1/3 av pasientene mottar hver av komparatorene i dagens kliniske praksis (ca. 23 pasienter per behandling).

Som beskrevet i Kapittel 4.3 er det lagt til grunn en behandlingsvarighet på 6 måneder, tilsvarende 7 behandlingssykluser inkludert svinn, for alle behandlingsregimene. Legemiddelkostnadene for et fullstendig behandlingsløp per pasient faller derfor innenfor samme budsjettår. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.). De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Tabell 8. Antall nye pasienter årlig lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	Årlig antall pasienter
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Orserdu, dersom Orserdu blir innført	70
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med fulvestrant monoterapi, dersom Orserdu blir innført	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Piqray i kombinasjon med fulvestrant, dersom Orserdu blir innført	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Afinitor i kombinasjon med Aromasin, dersom Orserdu blir innført	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med fulvestrant monoterapi, dersom Orserdu IKKE blir innført	23
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Piqray i kombinasjon med fulvestrant, dersom Orserdu IKKE blir innført	23
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Afinitor i kombinasjon med Aromasin, dersom Orserdu IKKE blir innført	23

Tabell 9. Gjennomsnittlige totale legemiddelutgifter per pasient, innenfor samme budsjettår, for Orserdu, Fulvestrant, Piqray i kombinasjon med fulvestrant, og Afinitor i kombinasjon med Aromasin. Maksimal AUP. inkl. mva., refusjonspris inkl. mva. der det foreligger.

	Årlig kostnad per pasient
Orserdu monoterapi	901 470
Fulvestrant monoterapi	20 350
Piqray i kombinasjon med fulvestrant	391 256
Afinitor i kombinasjon med Aromasin	228 963

Tabell 10. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Orserdu til behandling av HR-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK4/6-hemmer. (NOK, maksimal AUP inkludert mva., refusjonspris inkl. mva. der det foreligger.).

	Årlig budsjettvirkning
Orserdu blir innført	63 102 886
Orserdu blir ikke innført	14 946 610
Budsjettvirkning av anbefaling	48 156 276

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 48 millioner NOK per budsjettår, basert på maksimal AUP inkludert mva. for Orserdu, Piqray, og Afinitor, og basert på refusjonspris inkludert mva. for Fulvestrant og Aromasin. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

5. Vurderinger i andre land

DMP har søkt informasjon om helseøkonomiske vurderinger av elacestrant i andre land. Dette inkluderer land med antatt lignende vurderingsprosesser som Norge, og med tilgjengelig offentlig informasjon om grunnlag for vurdering. DMP har søkt databaser i UK (NICE), Skottland (SMC), Danmark (Medisinrådet), Canada (CADTH), og Sverige (TLV). Av ovennevnte, er metodevurdering av elacestrant publisert i UK og Skottland per 17.02.26. Det ble ikke gjort funn ved søk i de øvrige lands databaser.

NICE i UK har vurdert elacestrant til pasienter med østrogenreseptor (ER)-positiv HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon som har progrediert etter minst 1 linje med endokrin behandling i kombinasjon med CDK 4/6-hemmer, *og som hadde progresjon etter minst 12 måneder med forutgående endokrin behandling i kombinasjon med CDK 4/6 inhibitor*. Relativ effekt av elacestrant mot komparatorerne everolimus + eksemestan og alpelisib + fulvestrant ble fastslått via indirekte sammenligninger. Tatt i betraktning sykdommens alvorlighet og elacestrant sin effekt på livskvalitet og livslengde, har NICE vurdert at det mest sannsynlige estimatet av kostnadseffektivitet er innenfor et intervall som kan anses akseptabelt. Derfor kan elacestrant anbefales. Elacestrant anbefales kun til pasienter hvis sykdom har progrediert etter minst 12 måneders behandling med endokrin terapi + CDK4/6-hemmer, og kun dersom det tilbys til en rabattert pris (30).

I Skottland vurderte SMC elacestrant som monoterapi til behandling av postmenopausale kvinner og menn, med østrogenreseptor (ER)-positiv HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon som har progrediert etter minst 1 linje med endokrin behandling i kombinasjon med CDK 4/6-hemmer. SMC vurderte at firma ikke hadde levert en tilstrekkelig robust helseøkonomisk analyse, og anbefaler ikke elacestrant (31).

Referanser

1. Bhawe MA, Quintanilha JCF, Tukachinsky H, Li G, Scott T, Ross JS, et al. Comprehensive genomic profiling of ESR1, PIK3CA, AKT1, and PTEN in HR(+)HER2(-) metastatic breast cancer: prevalence along treatment course and predictive value for endocrine therapy resistance in real-world practice. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;207(3):599-609.
2. Bidard FC, 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.
3. Chaudhary N, Chibly AM, Collier A, Martinalbo J, Perez-Moreno P, Moore HM, et al. CDK4/6i-treated HR+/HER2- breast cancer tumors show higher ESR1 mutation prevalence and more altered genomic landscape. *NPJ Breast Cancer.* 2024;10(1):15.
4. Direktoratet for medisinske produkter. Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert av spesialisthelsetjenesten: ID2024_010 Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten: kapivasertib (Truqap) til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime. . Oslo: Direktoratet for medisinske produkter; 2025.
5. Cancer Registry of Norway, Norwegian Institute of Public Health. Cancer in Norway 2024 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2025.
6. Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Oslo: Folkehelseinstituttet, Kreftregisteret; 2025.
7. Grinshpun A, Chen V, Sandusky ZM, Fanning SW, Jeselsohn R. ESR1 activating mutations: From structure to clinical application. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2023;1878(1):188830.
8. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1346-66.
9. 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.
10. Razavi P, Chang MT, Xu G, Bandlamudi C, Ross DS, Vasan N, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell.* 2018;34(3):427-38 e6.
11. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2961-8.
12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft [nettdokument] Oslo: Helsedirektoratet; 2019 [updated September 24 2025; cited 2025 October 16]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft--handlingsprogram>.
13. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology.* 2022;33(8):750-68.
14. Committee EG, Trapani D, Martins-Branco D, Curigliano G, Gennari A, Pentheroudakis G, et al. Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. *Annals of Oncology.* 2025;36(11):1414-8.
15. Dempsey N, Bhatt P, Lewis C, Tolman D, Chamorro Y, Rubens M, et al. Co-occurrence of ESR1 and PIK3CA mutations in HR+/HER2- metastatic breast cancer: Incidence and outcomes with targeted therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42(16_suppl):e13097-e.
16. Venetis K, Cursano G, Scafetta R, Giachetti P, Concardi A, De Camilli E, et al. ESR1 testing on FFPE samples from metastatic lesions in HR + /HER2- breast cancer after progression on CDK4/6 inhibitor therapy. *Breast Cancer Res.* 2025;27(1):79.
17. Boscolo Bielo L, Guerini Rocco E, Trapani D, Zagami P, Taurelli Salimbeni B, Esposito A, et al. Genomic and clinical landscape of metastatic hormone receptors-positive breast cancers carrying ESR1 alterations. *ESMO Open.* 2024;9(10):103731.
18. Norsk bryst cancer gruppe (NBCG). Oversikt over retningslinjer for endokrin behandling ved metastaser: NBCG; 2023 [cited 2025 October 16]. Available from: <https://nbcg.no/wp-content/uploads/2024/01/oversikt-over-retningslinjer-for-endokrin-behandling-ved-metastaser-15.11.23.pdf>.

19. Sonke GS, van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels ACP, Blommestein HM, et al. Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer. *Nature*. 2024;636(8042):474-80.
20. European Medicines Agency (EMA). Medicines for human use under evaluation: European Medicines Agency (EMA); 2025 [cited 2026 January 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation>.
21. European Medicines Agency (EMA). Inluriyo - imlunestrant: European Medicines Agency (EMA); 2026 [cited 2026 January 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inluriyo>.
22. Flatiron Health US. Database Characterization Guide 2026 [cited 2026 January 30]. Available from: <https://flatiron.com/database-characterization>.
23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Orserdu European Medicines Agency (EMA); 2023. Contract No.: EMEA/H/C/005898/0000
24. Trewin-Nybråten C. Effekten av ribociclib, palbociclib og abemaciclib på overlevelse av metastatisk HR-positiv HER2-negativ brystkreft: Real-world analyse fra Norge Oslo: Krefregisteret; 2023.
25. Hernandez Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(2):199-207.
26. Direktoratet for medisinske produkter. Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten: ID2023_26 Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting. . Oslo: Direktoratet for medisinske produkter; 2024.
27. European Medicines Agency (EMA). Orserdu: EPAR - Product information. European Medicines Agency (EMA); 2025.
28. Direktoratet for medisinske produkter. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2019_070 Alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant for behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA-mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi ID2019_070 Alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant for behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA-mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi. 2022. Available from: https://www.nyemetoder.no/4985a2/siteassets/documents/rapporter/id2019_070_alpelisib_kombinasjonmed-fulvestrant-ved-brystkreft_hurtig-metodevurdering_offentlig-versjon.pdf.
29. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP Type II variation assessment report for Afinitor. European Medicines Agency (EMA); 2012. Contract No.: EMEA/H/C/001038/III/0020.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elacestrant for treating oestrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer with an ESR1 mutation after endocrine treatment - 1 Recommendations 2025 [cited 2026 February 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1036/chapter/1-Recommendations>.
31. Scottish Medicines Consortium. elacestrant (Korserdu) - Advice 2025 [cited 2026 February 6]. Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elacestrant-korserdu-full-smc2807/>.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av elacestrant i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. De medisinske fagekspertene har i denne metodevurderingen valgt å levere et felles vedlegg.

Ytterligere innspill av betydning for vurderingen av metoden

Emerald studiens post-hoc analyse som er anført i avsnitt 3.3.2 mener vi er spesielt viktig for vurderingen av effekten av elacestrant. Pasienter som har gjennomført endokrin behandling i kombinasjon med CDK4/6 hemmer i 12 mnd eller mer, er den pasientpopulasjonen som drar nytte av å benytte elacestrant (Baria et al 2024, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1073>). Progresjon etter kortvarig bruk av endokrin behandling i kombinasjon med CDK4/6 hemmer taler for endokrin resistens og mindre sannsynlighet for nytte av videre endokrine behandlingsregimer. Det nasjonale fagmiljøet, også omtalt i handlingsprogrammet for brystkreft, vurderer at elacestrant er av spesiell betydning som behandlingsopsjon for de som har gjennomført CDK4/6 hemmer/endokrin behandling i mer enn 12 mnd. Dette innskrenker også antallet pasienter som er aktuelle for behandlingen, og er i tråd med anbefalingen fra NICE. Bedring i median progresjonsfri overlevelse (PFS) på mer enn 6 mnd (6.7 mnd) mener vi er av vesentlig betydning. Selv om median totaloverlevelse ikke er endret er en forlengelse av PFS en viktig effekt som betyr at man kan utsette bruk av mer bivirkningsfull og personell-ressurskrevende behandling som kjemoterapi. I tillegg er totaloverlevelseskurvene forskjellige i den over nevnte pasientpopulasjon frem til 20 mnd i favør av elacestrant.

De fleste pasienter som i dag skal behandles med endokrin behandling etter progresjon på CDK4/6 hemmer/endokrin behandling, vurderes for kombinasjonsbehandling i form av endokrin behandling + alpelisib eller everolimus. Disse behandlingene gir som tidligere nevnt gjennomgående klart mer bivirkninger enn elacestrant. Dette er illustrert i systematisk gjennomgang og meta-analyse av Escudero et al (Cancer Treatment Reviews 2025, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2025.103063>) (hvor elacestrant hører hjemme i kolonne nr 2 fra høyre):



Fig. 4. Rank-heat plot for safety outcomes in endocrine-based treatments after progression on a CDK4/6i-containing regimen. Treatments are ranked by the P-score (ranging from 0 to 1) for each adverse event or safety measurement. Larger values are associated with a lower risk of adverse events. Greener shades correspond to higher P-scores and more favorable outcomes, while red tones indicate lower P-scores and poorer results. Evaluated adverse events were any grade ≥ 3 , any grade 5, nausea, fatigue, diarrhea, rash, hyperglycemia, were neutropenia grade ≥ 3 and treatment discontinuation. Safety data from the VIKTORIA-1 trial were not included, as at the time of the analysis only treatment-related adverse events had been reported. Consequently, the overall safety profile of the combination of CDK4/6i plus PI3K/mTORi and fulvestrant could not be assessed.

Pasienter som i dag ikke vurderes å tolerere kombinasjonsbehandling i form av endokrin behandling + everolimus eller alpelisib har i dag ikke et tilfredsstillende behandlingstilbud med kun fulvestrant, som også sterkt aktualiserer bruk av elacestrant.

Det er de siste par år rapportert resultater fra studier som har testet flere forskjellige medikamenter i samme gruppe som elacestrant (kalt «oral SERD»). Disse er meget godt samsvarende med resultatene for elacestrant og underbygger betydningen av dette behandlingsprinsippet (oversikt i Escudero et al 2025, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2025.103063>).

Bjørn Naume
Helse Sør-Øst

Hanna Elisabet Dillekås
Helse Vest

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Input from Menarini Stemline to the DMP assessment of Orserdu (elacestrant)

Menarini Stemline appreciate the opportunity to comment on the assessment of elacestrant in patients with ER+/HER2- *ESR1*-mutated locally advanced/metastatic breast cancer (mBC) who have disease progression following ≥12 months prior treatment with endocrine therapy (ET) + CDK4/6i by DMP.

The following points will be addressed:

1. Place in Therapy of Elacestrant
2. Choice of Comparator and availability of evidence
3. Use of Post-Hoc Analysis for Decision Making

Place in Therapy of Elacestrant

Menarini Stemline maintain that the use of elacestrant in people with *ESR1* mutated ER+ HER2- breast cancer that have received at least 12 months treatment with ET + CDK4/6i remains the most clinically relevant population and will provide most value in Norwegian practice

The therapeutic landscape for ER+/HER2- breast cancer has evolved significantly over recent years. ESMO guidelines now recommend the use of targeted therapies, where a target has been identified, in people progressing on a ET + CDK4/6i.

There are currently no treatments approved in Norway for people with ER+/HER2-, locally advanced/mBC with an activating *ESR1*-mut. According to Norwegian guidelines, 1st line treatment for patients ER+/HER2-, locally advanced/mBC is ET + CDK4/6i. After progression, treatment with either everolimus + exemestane or alpelisib + fulvestrant (in case of PIK3CA mutations) is recommended for patients that can tolerate combination treatments. Treatment with ET monotherapy is an option for patients who cannot be treated with combination therapy.^{4,5} These guidelines are not updated and do not include a presentation of treatment options for patients with *ESR1* mut.

However, according to the recently updated European guidelines published by European Society for Medical Oncology (ESMO) in April 2025, treatment after initial ET + CDK4/6i therapy should consider the suitability for further therapy based on whether the patient is considered a candidate for further ET (with or without concomitant targeted therapy) or not i.e. whether the patient is likely to be *sensitive* or *resistant* to further endocrine therapy.⁶

Data from the EMERALD trial documents that *ESR1*-mut patients who progress within 12 months of treatment with ET + CDK4/6i are considered to have a poor response to therapy and hence considered *endocrine resistant*. Therefore, these patients would not benefit from further endocrine therapy. However, people who are found to have *ESR1* mutated tumors with disease progression following ≥12 months of ET + CDK4/6i are considered as having had a long response to ET and deemed *endocrine sensitive* as long as the *ESR1* mutation can be overcome.

According to the ESMO Living Guidelines (updated April 2025), elacestrant is the only treatment option recommended for patients with *ESR1* mut, and the only recommended treatment for patients with *ESR1*-mutated tumors in the absence of elacestrant is an everolimus combination.⁶ Beyond elacestrant, there are no other recommended endocrine monotherapies that are capable of overcoming the *ESR1* mutation. According to ESMO guidelines, ET monotherapy (fulvestrant) is only a relevant treatment option in the *absence of targetable alterations* and, hence, fulvestrant is not a relevant treatment option for patients with *ESR1* mutations.

The assessment by DMP considers use of elacestrant in both *endocrine sensitive* and *endocrine resistant* patients. Menarini Stemline would like to reinforce that elacestrant should be used in people with *ESR1* mutated tumors who remain endocrine sensitive as long as the *ESR1* mutation can be overcome where the length of treatment on CDK4/6i is now used as a marker of endocrine sensitivity.

⁴ Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft [nettdokument] Oslo: Helsedirektoratet; 2019 (updated September 24 2025).

⁵ Norsk bryst cancer gruppe (NBCG). Oversikt over retningslinjer for endokrin behandling ved metastaser: NBCG; 2023.

⁶ ESMO living guidelines. HR+/HER2- MBC Progressive Disease Candidate for Endocrine Therapy ± Targeted Therapy. April 2025.

Conclusions made in the assessment report based on the overall EMERALD population should therefore not have any weight in the decision to recommend the use of elacestrant in Norwegian clinical practice.

Appropriate Treatment Comparators

Based on Norwegian and ESMO guidelines the appropriate comparators are everolimus + exemestane and alpelisib + fulvestrant (in those patients with a PIK3CA mutation)

DMP agrees with these comparators but also stresses that ET monotherapy may be a relevant comparator. Menarini Stemline disagree with this: treatment with ET monotherapy within this population is not clinically relevant, and therefore, is not an appropriate basis for evaluating the clinical and social value of elacestrant in this setting. Norwegian clinical experts consulted by DMP also stress that the use of fulvestrant is decreasing.

Indirect treatment comparison (ITC)

Menarini Stemline has done the utmost to establish indirect data versus the most relevant comparators, given that studies for comparators were conducted before CDK4/6i+ ET were established as first line treatment and before testing for ESR1 mutations

At the time of submission, there were no published data for either comparator in people with ESR1 mutated ER+ HER2- breast cancer that had received at least 12 months of CDK4/6i+ET. In the submission to DMP, an ITC was based on real world data. In the recent assessment and recommendation of elacestrant by NICE, it was acknowledged that the ITC provided by Menarini Stemline was the best evidence available⁷.

In December 2025, RCT data for everolimus + ET has been published.⁸ An updated ITC based on this data validates the findings in the original ITC submitted to DMP, by comparing elacestrant against everolimus plus endocrine therapy (SOC) arm from the recently published evERA trial. In the updated ITC based on RCT data, elacestrant showed a [redacted] reduction in the hazard of disease progression (HR: [redacted], 95% CI: [redacted] p=[redacted]). This validation, using randomised trial data, confirms the significant clinical benefit of elacestrant over everolimus-based regimens and, therefore, strongly reinforces the reliability of our comparative efficacy results.

Suitability of post-hoc analysis for decision making

Recently published RWE on the use of elacestrant reinforces the efficacy seen in the post-hoc analysis in the EMERALD study

Data from routine clinical practice have documented that treatment with elacestrant is efficacious in a clinical practice setting and the observed treatment effect aligns well with the findings in EMERALD.^{9,10} In clinical practice, elacestrant is mainly used in patients who are considered endocrine sensitive, as long as the ESR1-mut can be overcome. Hence, the new RWE support that the findings in the RCT are replicated in daily clinical practice and that – in clinical practice – elacestrant is used in the patient population as Menarini-Stemline applied for. This is also the patient population where elacestrant is recommended in other markets i.e. UK and Finland.

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1036>

⁸ Rugo, Tolaney S, Jhaveri K, Moscetti L, Brufsky A. GS3-09 - Clinical and biomarker subgroup analysis of evERA Breast Cancer: A Phase III trial of giredestrant plus everolimus in patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer previously treated with a CDK4/6 inhibitor. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 2025.

⁹ Lloyd MR, Weipert CM, Ali A, Solomon SR, Saha J, Lipsyc-Sharf MD, et al. Clinical and Genomic Factors Associated with Elacestrant Outcomes in ESR1-Mutant Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2026;32(1):169–78

¹⁰ Rugo HS, Kaklamani V, McArthur H, Wander SA, Gradishar W, Mahtani R, et al. Real-World Outcomes of Elacestrant in ER+, HER2-, ESR1-Mutant Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2026;32(1):179–87