

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom, HR+, HER2-,
mind. 3 Vortherapien)

Vom 15. Februar 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24
1.	Beschluss	27
2.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	43
B.	Bewertungsverfahren	44
1.	Bewertungsgrundlagen	44
2.	Bewertungsentscheidung	44
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
2.2	Nutzenbewertung	44
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	45
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	46
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	50
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	51
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	51
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	53
5.1	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	53
5.2	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der AG für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	103

5.3	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	135
5.4	Stellungnahme BeiGene Germany GmbH	150
5.5	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	155
5.6	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	162
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	173
5.8	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	178
5.9	Stellungnahme AstraZeneca GmbH.....	190
5.10	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	196
D.	Anlagen.....	214
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	214
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	227

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Sacituzumab govitecan (Trodelvy) wurde am 1. Dezember 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 26. Juli 2023 hat Sacituzumab govitecan die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. August 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 32 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Sacituzumab

govitecan mit dem neuen Anwendungsgebiet „Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien“ eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sacituzumab govitecan (Trodelvy) gemäß Fachinformation

Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.02.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR) positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben, und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Capecitabin

oder

– Eribulin

oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Vinorelbin
oder
- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen die Zytostatika 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, liposomales Doxorubicin, Epirubicin, Eribulin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin sowie die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive Mammakarzinom.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle bleibt davon unberührt.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V:

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
- Talazoparib: Beschluss vom 20. November 2020

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive Mammakarzinom.

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in Kraft getreten am 20. März 2019

- Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- Protonentherapie beim Mammakarzinom

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Gemäß dem Anwendungsgebiet soll Sacituzumab govitecan bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 vorherigen systemischen Chemotherapie-Regimen im metastasierten Stadium angewendet werden. Eine (neo)adjuvante Chemotherapie wird als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt, sofern sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt.

Zudem wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder Anthrazyklin-basierte

Chemotherapie erhalten haben und dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

Des Weiteren wird gegenwärtig davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Laut den vorliegenden Leitlinien und den Ausführungen der Fachgesellschaften stellt für Patientinnen und Patienten, die chemotherapeutisch mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt worden sind, bei Krankheitsprogression oder Rezidiv eine weitere zytotoxische Chemotherapie den derzeitigen Behandlungsstandard dar.

Empfohlen werden primär Monotherapien, lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten wird eine Polychemotherapie als indiziert angesehen. Anthrazykline und Taxane kommen für diese Patientinnen und Patienten auch als Re-Therapie bei entsprechend individuellen Voraussetzungen in Betracht. Von den in verschiedenen Leitlinien neben Taxanen und Anthrazyklinen primär genannten Wirkstoffen sind Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin zur Anwendung als Monotherapie im Anwendungsgebiet zugelassen.

Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck sollte aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.

Für Eribulin, zur Behandlung von Patientinnen und Patienten, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, hat der G-BA für Patientinnen und Patienten, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin festgestellt (Beschluss vom 22. Januar 2015).

Unter Berücksichtigung des Stellenwerts von Eribulin in aktuellen Leitlinienempfehlungen in Relation zu anderen Therapieoptionen, sowie angesichts der Beschränkung des festgestellten Zusatznutzens nur auf einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes, wird Eribulin neben Capecitabin und Vinorelbin als eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption angesehen.

Für Vinorelbin und Capecitabin liegt indes keine direkte vergleichende Evidenz vor.

Gemcitabin ist in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht operablem, lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs mit Rezidiv nach einer adjuvanten /neoadjuvanten Chemotherapie zugelassen. Dementsprechend ist die Gemcitabin-Monotherapie nicht von der Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst. Zudem wird in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie geregelt, dass Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau in zulassungsüberschreitender Anwendung (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig ist.

Für diejenigen Patientinnen und Patienten, welche chemotherapeutisch nicht mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt wurden, empfehlen die Leitlinien eine Chemotherapie, die ein Anthrazyklin und / oder ein Taxan enthält. Sowohl die Monochemotherapie mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan als auch die Kombinationstherapie stellen etablierte Behandlungsoptionen dar. Die

Kombinationstherapie besteht vorwiegend aus der Kombination verschiedener Chemotherapien, darunter ein Anthrazyklin oder ein Taxan oder beide in Kombination. Patientinnen und Patienten ohne hohen Remissionsdruck sollten eine sequentielle Chemotherapie erhalten. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten wird eine Polychemotherapie als indiziert angesehen.

Vom Anwendungsgebiet sind neben Frauen auch Männer mit Mammakarzinom umfasst. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen.

Zusammenfassend wird als zweckmäßige Vergleichstherapie Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.) bestimmt.

Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

Die Zulassung und Dossierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan wie folgt bewertet:

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

zur Studie TROPiCS-02

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie TROPiCS-02 vor.

In der Studie TROPiCS-02 wurde Sacituzumab Govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin verglichen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits mindestens eine endokrin-basierte Therapie, mindestens eine Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren und mindestens eine Taxan-haltige Therapie sowie zwei bis vier Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium erhalten haben. Zum Studieneintritt mussten die Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

In die Studie wurden insgesamt 543 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Sacituzumab Govitecan (N = 272) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 271) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium (2 vs. 3 oder 4), nach viszerale Metastasen (ja vs. nein) und nach endokrin-basierter Therapie im metastasierten Stadium für mindestens 6 Monate (ja vs. nein). Lediglich 1 % der Studienteilnehmer der TROPiCS-02-Studie waren Männer.

Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer eine relevante Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 vor. Diese Teilpopulation umfasst 205 vs. 213 Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde.

Die Behandlung mit Sacituzumab Govitecan, Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation.

Die Gabe der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung, bis zum Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes oder bis zum Studienende erfolgen. Die Patientinnen und Patienten konnten nach der ersten Feststellung einer Krankheitsprogression gemäß Version 1.1 der RECIST-Kriterien weiterbehandelt werden, wenn sie nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes davon profitierten. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung und / oder Verlust des klinischen Nutzens im weiteren Verlauf musste die Behandlung mit der Studienmedikation jedoch abgebrochen werden.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben; sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die noch laufende Studie wurde in 91 Studienzentren in Europa und in Nordamerika durchgeführt und wurde im Mai 2019 begonnen. Zum Zeitpunkt des Studienendes liegen keine Informationen vor.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 1.12.2022 herangezogen.

Zur Studie EVER-132-002

Bei der Studie EVER-132-002 handelt es sich um eine noch laufende, offene randomisierte und kontrollierte Studie, in der Sacituzumab Govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits mindestens eine endokrin-basierte Therapie und mindestens eine taxanhaltige Therapie sowie zwei bis vier Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium erhalten haben. Zum Studieneintritt mussten die Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 331 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Sacituzumab Govitecan (N = 166) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 165) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium (2 vs. 3 oder 4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und vorherige Cyclin-abhängige-Kinase (CDK)4/6-Inhibitor-Therapie im metastasierten Stadium (ja vs. nein).

Da Gemcitabin nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, hat der pharmazeutische Unternehmer eine relevante Teilpopulation der Studie EVER-132-002 vorgelegt. Diese Teilpopulation umfasst 160 vs. 155 Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als zu erhaltender Wirkstoff im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm festgelegt wurde. Die Patientinnen und Patienten waren fast ausschließlich weiblich. Lediglich 2 Studienteilnehmer im Kontrollarm waren Männer.

Die Gabe der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, zum Rückzug der Einwilligungserklärung, bis zum Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers oder bis zum Studienende erfolgen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die noch laufende Studie wurde in 41 Studienzentren in China, Südkorea und Taiwan durchgeführt und wurde im November 2020 begonnen. Zum Zeitpunkt des Studienendes liegen keine Informationen vor.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 30.4.2023 herangezogen.

Zur Metaanalyse

Neben den Ergebnissen der Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 liegen für diese Nutzenbewertung die Ergebnisse einer individuellen-Patientendaten(IPD)-Metaanalyse auf Basis der relevanten Teilpopulationen der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 vor. Die beiden Studien haben ein identisches Design.

Es ergeben sich zwischen den Studien Unterschiede hinsichtlich des Einschlusskriteriums einer vorherigen Therapie mit (mindestens) einem CDK4/6-Inhibitor. Diese Vortherapie war nur in der Studie TROPiCS-02 vor Studieneintritt erforderlich. Des Weiteren wurde die Studie TROPiCS-02 in Zentren in Nordamerika und Europa durchgeführt während in die Studie EVER-132-002 ausschließlich Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung eingeschlossen wurden. Des Weiteren war die Teilpopulation der Studie EVER-132-002 im Vergleich zur Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 im Durchschnitt 4 Jahre jünger, der Anteil mit ECOG-PS

1 lag mit ca. 78 % um etwa 24 Prozentpunkte höher und zwischen dem Nachweis einer Metastasierung und der Randomisierung lag im Mittel eine kürzere Zeitspanne (43 Monate vs. 53 Monate).

Für die Nutzenbewertung wurde vor dem Heranziehen bzw. der Berechnung der Metaanalyse für die einzelnen Endpunkte anhand von Heterogenitätstests gezeigt, dass die beiden Studien für eine statistische Zusammenfassung hinreichend homogen sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in beiden Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in beiden Studien der primäre Endpunkt und operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.

Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.

Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde sowohl in der TROPiCS-02- als auch in der EVER-132-002-Studie mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.

Hinsichtlich der Endpunkte Appetitverlust, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bezüglich der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin. Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse insbesondere zu den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö bestehen vor dem Hintergrund einer möglichen Doppelerfassung dieser Ereignisse sowohl bei Morbiditätsendpunkten als auch bei Sicherheitsendpunkten Unsicherheiten.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in beiden Studien mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ definiert als Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert vor.

Für diese Auswertung konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin identifiziert werden.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität überwiegen die positiven Effekte, so dass hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wird.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.

Für den Endpunkt soziale Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hinsichtlich der Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.

Insgesamt liegen in Bezug auf die Lebensqualität ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In beiden Studien traten in allen Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Hinsichtlich der Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich im Detail sowohl Vor- als auch Nachteile.

Bezüglich des Endpunkts Hand-Fuß-Syndrom (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin.

Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität (schwere UEs) und Neutropenie (schwere UEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zum Kontrollarm vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin insgesamt ein Nachteil feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms bei Erwachsenen, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, liegen aus einer Metaanalyse zur relevanten Teilpopulation Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, offenen Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002. Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin.

Hinsichtlich der Morbidität wurden in der Metaanalyse die Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30 und der allgemeine Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D patientenberichtet erhoben. Im Ergebnis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin für den allgemeinen Gesundheitszustand. Bezüglich der Symptomatik zeigen sich mehr positive als negative Effekte. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität überwiegen die positiven Effekte, so dass hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wird.

In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aussagen zur Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen Therapiesituation einen besonders hohen Stellenwert.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin ein Nachteil bei den schweren UE feststellen, sowie im Detail Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE. In der Gesamtschau der Nebenwirkungsendpunkte überwiegen die negativen Effekte von Sacituzumab Govitecan.

In der Gesamtschau wird für Sacituzumab Govitecan eine deutliche und konsistente Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, insbesondere vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten, welche sich im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in einer späten, palliativen Behandlungssituation befinden. Zudem zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und in der Morbidität. Demgegenüber stehen Nachteile bei den Nebenwirkungen. Im Ergebnis wird für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 auf Basis von zwei randomisierten, offenen, noch laufenden und direktvergleichenden Phase-III-Studien.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene und auf Endpunktebene für das Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Bewertungsrelevante Unsicherheiten ergeben sich für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten und aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

Darüber hinaus ergibt sich eine Limitation in der Repräsentativität der Metaanalyse für die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet, da für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS > 1 keine Daten vorliegen.

Diese Unsicherheiten rechtfertigen, dass die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung, die bei Vorliegen von zwei randomisierten und direktvergleichenden Phase-III-Studien in die Kategorie „Beleg“ eingestuft werden könnte, herabgestuft wird, insbesondere vor dem Hintergrund der Bedeutung der Ergebnisse der Lebensqualität für den Zusatznutzen in der aktuellen Behandlungssituation. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Sacituzumab Govitecan. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

- Capecitabin
oder
- Eribulin
oder
- Vinorelbin
oder

- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, liegen Ergebnisse der Metaanalyse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, offenen Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität überwiegen die positiven Effekte, so dass hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wird.

In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aussagen zur Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen Therapiesituation einen besonders hohen Stellenwert.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau wird für Sacituzumab Govitecan eine deutliche und konsistente Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, insbesondere vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten, welche sich im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in einer späten, palliativen Behandlungssituation befinden. Zudem zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und in der Morbidität. Demgegenüber stehen Nachteile bei den Nebenwirkungen. Im Ergebnis wird für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Jedoch ergeben sich folgende Unsicherheiten:

Zum einen bleiben die Patientinnen und Patienten mit einem Überleben ab Metastasierung > 3 Jahre unberücksichtigt. Zum anderen ist die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum Erhalt

einer Dritt- oder Viertlinientherapie aus der Auswertung des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) auf die vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Ausgangsbasis aufgrund inzwischen abweichender Versorgungssituation sowie aufgrund potenziell abweichender Beobachtungsdauer unklar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trodelvy (Wirkstoff: Sacituzumab govitecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. November 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Sacituzumab govitecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR) positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben, und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sacituzumab Govitecan	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 und 8)	17,4	2	34,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	2 x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Eribulin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 und 8)	17,4	2	34,8
Vinorelbin	1 x wöchentlich	52,1	1	52,1
<i>Anthrazyklin – oder Taxan-haltige Therapieregime</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Doxorubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	5 - 11 ²	1	5,0 – 11,0
pegyliertes liposomales Doxorubicin	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Epirubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	10 - 16 ³	1	10,0 – 16,0

Verbrauch:

Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR) positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben, und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

² Die maximale Gesamtdosis für Doxorubicin von 450-550 mg/m² Körperoberfläche sollte zur Vermeidung kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

³ Die kumulative Gesamtdosis für Epirubicin von 900 – 1000 mg/m² sollte zur Vermeidung kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 69,2 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁴

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m² für Doxorubicin bzw. 900 – 1.000 mg/m² für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 - 80 mg/m² und 60 - 75 mg/m²; Epirubicin: 75 - 90 mg/m² und 60 - 90 mg/m²). Für die Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 - 80 mg/m² und Epirubicin: 60 - 90 mg/m². In der Tabelle „Verbrauch“ werden ausschließlich die Dosierungsschemata dargestellt, die bei der Berechnung die Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sacituzumab Govitecan	10 mg/kg = 692,0 mg	692,0 mg	4 x 200 mg	34,8	139,2 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin	2150 mg	2 x 2150 mg	8 x 500 mg + 2 x 150 mg	243,6	1948,8 x 500 mg + 487,2 x 150 mg
Eribulin	1,23 mg/m ² = 2,18 mg	2,18 mg	3 x 0,88 mg	34,8	104,4 x 0,88 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² - 30 mg/m ² = 44,3 mg - 53,1 mg	44,3 mg - 53,1 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg – 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg
Anthrazyklin – oder Taxan-haltiges Therapieregime					
Docetaxel	100 mg/m ² = 177 mg	177 mg	1 x 160 mg + 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 160 mg + 17,4 x 20 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
nab-Paclitaxel	260 mg/m ² = 460,2 mg	460,2 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg
Doxorubicin	50 mg/m ² - 80 mg/m ² = 88,5 mg - 141,6 mg	88,5 mg - 141,6 mg	1 x 100 mg - 1 x 150 mg	5,0 - 11,0	11 x 100 mg – 5 x 150 mg

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, weibliches Geschlecht, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
pegyliertes liposomales Doxorubicin	50 mg/m ² = 88,5 mg	88,5 mg	1 x 50 mg + 2 x 20 mg	13,0	13,0 x 50 mg + 26,0 x 20 mg
Epirubicin	60 mg/m ² - 90 mg/m ² = 106,2-159,3 mg	106,2- 159,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg - 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	10,0 - 16,0	16 x 100 mg + 16 x 10 mg - 10 x 100 mg + 10 x 50 mg + 10 x 10 mg

Kosten:

Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR) positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben, und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sacituzumab Govitecan	200 mg 1 PKI	1 246,56 €	2,00 €	68,39 €	1 176,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin ⁵	500 mg 120 FTA	151,84 €	2,00 €	11,12 €	138,72 €
Capecitabin ⁵	150 mg 120 FTA	54,15 €	2,00 €	3,39 €	48,76 €

⁵ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie		Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Eribulin	0,88 mg	6 ILO	2 429,97 €	2,00 €	135,48 €	2 292,49 €
Vinorelbin	50 mg	10 IFK	1 424,56 €	2,00 €	67,07 €	1 355,49 €
Vinorelbin	10 mg	10 IFK	294,01 €	2,00 €	13,42 €	278,59 €
Docetaxel	160 mg	1 IFK	820,48 €	2,00 €	38,40 €	780,08 €
	20 mg	1 IFK	112,47 €	2,00 €	4,80 €	105,67 €
Paclitaxel	300 mg	1 IFK	845,77 €	2,00 €	39,60 €	804,17 €
	30 mg	1 IFK	94,76 €	2,00 €	3,96 €	88,80 €
nab-Paclitaxel	100 mg	1 PIS	429,36	2,00 €	19,84 €	407,52 €
Doxorubicin ⁵	100 mg	1 IFK	285,79 €	2,00 €	15,77 €	262,08 €
	150 mg	1 ILO	418,36 €	2,00 €	32,19 €	384,17 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin	20 mg	1 IFK	721,49 €	2,00 €	89,87 €	629,62 €
	50 mg	1 IFK	1778,90 €	2,00 €	224,69 €	1552,21 €
Epirubicin	100 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
	50 mg	1 IFK	155,45 €	2,00 €	6,84 €	146,61 €
	10 mg	1 IFK	39,51 €	2,00 €	1,34 €	36,17 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung						

Stand Lauer-Tabax: 15. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Paclitaxel							
Dexamethason ⁵ 2 x 20 mg	50 TAB x 20 mg	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €	17,4	81,35 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 6,92 mg	5 x 4 mg ILO	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	17,4	114,35 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	17,4	60,55 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR) positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben, und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Sacituzumab govitecan (Trodelvy); Fachinformation für Trodelvy;
Stand: Juli 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 2. August 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 14. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. August 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sacituzumab govitecan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt.

Mit Schreiben vom 9. Januar 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 2. Februar 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	2. August 2023	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Januar 2024 31. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet:
Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien)

Vom 15. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. März 2024 (BAnz AT 10.04.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Sacituzumab govitecan

Beschluss vom: 15. Februar 2023

In Kraft getreten am: 15. Februar 2023

BAnz AT 24.04.2024 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2023):

Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2023): Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Capecitabin
oder
- Eribulin
oder
- Vinorelbin
oder
- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan gegenüber Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile (Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe) und Nachteile (Diarrhö und Übelkeit und Erbrechen) in der Symptomatik und ein Vorteil im Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile bei körperlicher, emotionaler und kognitiver Funktion, bei der Rollenfunktion und im globalen Gesundheitsstatus
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil bei schweren UE sowie im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

¹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-86) und dem Addendum (A24-07) sofern nicht anders indiziert.

Studie TROPiCS-02: Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Gemcitabin

Studie EVER-132-002: Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Gemcitabin

Gesamt: gepoolte Daten der Patientinnen und Patienten aus der TROPiCS-02- und der EVER-132-002-Studie

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert

relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten, denen vor der Randomisierung eine Behandlung mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin zugeordnet wurde

Datenschnitte: Studie TROPiCS-02: 1. Dezember 2022

Studie EVER-132-002: 30. April 2023

Mortalität

Endpunkt	Sacituzumab govitecan		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin		Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
TROPiCS-02	205	14,4 [12,8; 16,0] 165 (80,5)	213	11,2 [10,1; 12,8] 176 (82,6)	0,85 [0,69; 1,05] 0,136 ^b
EVER-132-002	160	21,1 [18,0; n. b.] 64 (40,0)	155	15,3 [13,2; 18,4] 85 (54,8)	0,64 [0,46; 0,88] 0,006 ^c
Gesamt	365	16,2 [14,7; 19,1] 229 (62,7)	368	12,8 [11,6; 14,9] 261 (70,9)	0,77 [0,64; 0,92] < 0,001 ^d AD = + 3,4 Monate

Morbidität

Endpunkt	Sacituzumab govitecan		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin		Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
TROPiCS-02	205	4,7 [4,1; 6,4] 135 (65,9)	213	4,0 [2,8; 4,4] 142 (66,7)	0,673 [0,528; 0,859] 0,0014 AD = + 0,7 Monate
EVER-132-002	166	4,3 [4,1; 5,7] 122 (73,5)	165	4,2 [2,8; 4,2] 122 (73,9)	0,671 [0,517; 0,870] 0,0028 AD = + 0,1 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^e					
Fatigue					
TROPiCS-02	172	2,1 [1,6; 2,8] 121 (70,3)	162	1,3 [1,0; 1,8] 124 (76,5)	0,67 [0,52; 0,87] 0,002 ^b AD = + 0,8 Monate
EVER-132-002	155	1,9 [1,5; 3,0] 99 (63,9)	147	1,7 [1,5; 2,6] 101 (68,7)	0,87 [0,65; 1,15] 0,300 ^c
Gesamt	327	2,0 [1,6; 2,8] 220 (67,3)	309	1,5 [1,4; 1,9] 225 (72,8)	0,75 [0,63; 0,91] 0,002 ^d AD = + 0,5 Monate
Übelkeit und Erbrechen					
TROPiCS-02	173	2,4 [1,6; 3,9] 106 (61,3)	165	4,6 [2,9; 9,5] 77 (46,7)	1,26 [0,93; 1,69] 0,127 ^b
EVER-132-002	154	2,0 [1,5; 2,8] 110 (71,4)	149	5,5 [2,8; n. b.] 68 (45,6)	1,63 [1,20; 2,23] 0,002 ^c
Gesamt	327	2,1 [1,7; 2,8]	314	5,5 [3,5; 7,2]	1,44 [1,17; 1,78]

		216 (66,1)		145 (46,2)	0,002 ^d AD = - 3,4 Monate
Schmerzen					
TROPiCS-02	169	3,8 [2,8; 6,1] 95 (56,2)	159	3,2 [2,2; 4,3] 90 (56,6)	0,83 [0,62; 1,12] 0,212 ^b
EVER-132-002	154	5,6 [3,3; 7,7] 79 (51,3)	145	2,9 [2,3; 4,1] 88 (60,7)	0,67 [0,49; 0,92] 0,010 ^c
Gesamt	323	4,8 [3,5; 6,1] 174 (53,1)	304	3,0 [2,7; 3,9] 178 (58,8)	0,75 [0,61; 0,93] 0,020 ^d AD = + 1,8 Monate
Dyspnoe					
TROPiCS-02	170	k. A. ^f 80 (47,1)	161	3,9 [2,4; 7,5] 84 (52,2)	k. A. ^f
EVER-132-002	152	23,3 [6,1; n. b.] 59 (38,8)	148	5,6 [3,9; 11,2] 66 (44,6)	0,71 [0,50; 1,02] 0,060 ^c
Gesamt	322	7,2 [5,8; 18,2] 139 (43,2)	309	4,5 [3,1; 6,9] 150 (48,5)	0,67 [0,53; 0,85] <0,001 ^d AD = + 2,7 Monate
Schlaflosigkeit					
TROPiCS-02	160	8,7 [6,0; 18,9] 68 (42,5)	150	3,6 [2,3; n. b.] 69 (46,0)	0,67 [0,48; 0,95] 0,021 ^b AD = + 5,1 Monate
EVER-132-002	150	7,4 [4,2; 11,0] 69 (46,0)	144	5,6 [4,3; n. b.] 59 (41,0)	1,00 [0,70; 1,42] 1,000 ^c
Gesamt	310	7,7 [5,9; 12,5] 137 (44,2)	294	5,3 [3,6; 8,3] 128 (43,5)	0,81 [0,64; 1,03] 0,200 ^d
Appetitverlust					
TROPiCS-02	167	3,3 [1,7; 5,9] 97 (58,1)	156	3,7 [2,3; 5,4] 78 (50,0)	1,08 [0,79; 1,46] 0,633 ^b
EVER-132-002	151	2,9 [2,0; 4,2] 95 (62,9)	148	4,2 [2,7; n. b.] 71 (48,0)	1,17 [0,86; 1,60] 0,300 ^c

Gesamt	318	3,0 [2,2; 4,2] 192 (60,4)	304	4,1 [2,8; 5,4] 149 (49,0)	1,12 [0,90; 1,39] 0,600 ^d
Verstopfung					
TROPiCS-02	170	5,4 [3,2; 9,1] 83 (48,8)	158	4,8 [3,2; 8,2] 70 (44,3)	1,01 [0,73; 1,40] 0,942 ^b
EVER-132-002	153	7,0 [4,2; n. b.] 64 (41,8)	146	8,5 [4,4; n. b.] 51 (34,9)	1,08 [0,73; 1,58] 0,700 ^c
Gesamt	323	7,0 [4,2; 11,2] 147 (45,5)	304	5,7 [4,2; n. b.] 121 (39,8)	1,04 [0,82; 1,33] 0,100 ^d
Diarrhö					
TROPiCS-02	172	2,0 [1,6; 3,4] 104 (60,5)	164	8,2 [5,8; n. b.] 55 (33,5)	2,41 [1,72; 3,37] < 0,001 ^b AD = - 6,2 Monate
EVER-132-002	154	2,9 [1,9; 4,8] 95 (61,7)	149	9,6 [5,8; n. b.] 45 (30,2)	2,23 [1,55; 3,20] < 0,001 ^c AD = - 6,7 Monate
Gesamt	326	2,5 [1,8; 3,6] 199 (61,0)	313	9,6 [5,9; n. e.] 100 (31,9)	2,29 [1,79; 2,92] < 0,001 ^d AD = - 7,1 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^e					
TROPiCS-02	168	11,8 [6,9; n. b.] 63 (37,5)	162	7,0 [4,6; 12,7] 64 (39,5)	0,72 [0,51; 1,03] 0,073 ^b
EVER-132-002	155	k. A. 49 (31,6)	149	k. A. 54 (36,2)	0,68 [0,46; 1,01] 0,050 ^h
Gesamt	323	12,3 [8,5; n. b.] 112 (34,7)	311	6,9 [5,3; 12,7] 118 (37,9)	0,71 [0,54; 0,92] 0,010 ^d AD = + 5,4 Monate

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Sacituzumab govitecan		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin		Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterungⁱ					
Globaler Gesundheitsstatus					
TROPiCS-02	173	4,9 [3,0; 6,7] 95 (54,9)	164	2,6 [2,0; 3,5] 103 (62,8)	0,66 [0,50; 0,88] 0,004 ^b AD = + 2,3 Monate
EVER-132-002	154	3,8 [2,8; 4,7] 89 (57,8)	147	2,8 [2,1; 4,1] 86 (58,5)	0,87 [0,64; 1,18] 0,400 ^c
Gesamt	327	4,1 [3,2; 5,0] 184 (56,3)	311	2,8 [2,2; 3,5] 189 (60,8)	0,76 [0,62; 0,93] 0,020 ^d AD = + 1,3 Monate
Körperliche Funktion					
TROPiCS-02	174	5,6 [3,1; 8,3] 88 (50,6)	164	3,4 [2,2; 4,6] 87 (53,0)	0,72 [0,53; 0,97] 0,029 ^b AD = + 2,2 Monate
EVER-132-002	154	4,5 [2,9; 9,9] 79 (51,3)	149	2,8 [2,1; 4,2] 91 (61,1)	0,64 [0,47; 0,88] 0,005 ^c AD = + 1,7 Monate
Gesamt	328	5,6 [3,5; 8,4] 167 (50,9)	313	3,0 [2,6; 3,9] 178 (56,9)	0,68 [0,55; 0,84] 0,001 ^d AD = + 2,6 Monate
Rollenfunktion					
TROPiCS-02	171	2,8 [1,7; 4,3] 111 (64,9)	159	2,2 [1,5; 2,9] 102 (64,2)	0,77 [0,58; 1,01] 0,055 ^b
EVER-132-002	152	4,1	149	2,7	0,73

		[2,8; 6,9] 83 (54,6)		[1,7; 3,5] 94 (63,1)	[0,54; 0,99] 0,040 ^c AD = + 1,4 Monate
Gesamt	323	3,0 [2,6; 4,4] 194 (60,1)	308	2,5 [1,8; 2,8] 196 (63,6)	0,76 [0,62; 0,93] 0,005 ^d AD = + 0,5 Monate
emotionale Funktion					
TROPiCS-02	169	k. A. ^j 62 (36,7)	164	4,5 [3,4; 9,5] 75 (45,7)	k. A. ^j
EVER-132-002	154	9,9 [4,1; n. b.] 61 (39,6)	149	5,3 [6,1; n. b.] 64 (43,0)	0,75 [0,52; 1,08] 0,100 ^c
Gesamt	323	11,1 [7,2; n. b.] 123 (38,1)	313	4,7 [4,2; 7,2] 139 (44,4)	0,69 [0,54; 0,89] 0,010 ^d AD = + 6,4 Monate
Kognitive Funktion					
TROPiCS-02	174	5,2 [3,0; 11,1] 86 (49,4)	164	k. A. ^k 68 (41,5)	k. A. ^k
EVER-132-002	155	3,8 [2,8; 4,7] 88 (56,8)	148	2,7 [1,7; 2,9] 95 (64,2)	0,63 [0,47; 0,85] 0,002 ^c AD = + 1,1 Monate
Gesamt	329	4,0 [3,2; 5,6] 174 (52,9)	312	3,2 [2,8; 4,2] 163 (52,2)	0,80 [0,64; 0,99] < 0,001 ^d AD = + 0,8 Monate
Soziale Funktion					
TROPiCS-02	170	2,4 [1,7; 4,3] 101 (59,4)	157	3,5 [2,6; 4,3] 88 (56,1)	0,99 [0,74; 1,33] 0,958 ^b
EVER-132-002	152	4,2 [2,9; 7,2] 87 (57,2)	146	3,0 [2,1; 4,4] 82 (56,2)	0,78 [0,57; 1,06] 0,100 ^c
Gesamt	322	3,5 [2,7; 4,3] 188 (58,4)	303	3,1 [2,1; 4,2] 170 (56,1)	0,90 [0,73; 1,11] 0,400 ^d

Nebenwirkungen

Endpunkt	Sacituzumab govitecan		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin		Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
TROPiCS-02	201	0,1 [0,1; 0,1] 201 (100,0)	194	0,2 [0,1; 0,2] 185 (95,4)	-
EVER-132-002	160	k. A. 160 (100,0)	155	k. A. 155 (100,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
TROPiCS-02	201	n. e. [17,9; n. b.] 55 (27,4)	194	n. e. 34 (17,5)	1,42 [0,93; 2,19] 0,107 ^b
EVER-132-002	160	n. e. [12,8; n. b.] ^l 36 (22,5)	155	n. e. ^l 31 (20,0)	0,95 [0,59; 1,55] 0,846 ^{c,l}
Gesamt	361	n. e. [17,9; n. b.] 91 (25,2)	349	n. e. 65 (18,6)	1,20 [0,87; 1,66] 0,400 ^d
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
TROPiCS-02	201	0,8 [0,7; 1,0] 151 (75,1)	194	2,4 [1,1; 3,7] 110 (56,7)	1,49 [1,17; 1,91] 0,002 ^b AD = - 1,6 Monate
EVER-132-002	160	0,7 [0,5; 0,8] ^l 131 (81,9)	155	0,7 [0,5; 1,2] ^l 109 (70,3)	1,08 [0,83; 1,39] 0,565 ^{c,l}
Gesamt	361	0,7 [0,6; 0,9] 282 (78,1)	349	1,2 [0,8; 2,0] 219 (62,8)	1,29 [1,08; 1,53] < 0,001 ^d AD = - 0,5 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
TROPiCS-02	201	n. e. 14 (7,0)	194	n. e. 6 (3,1)	1,70 [0,64; 4,53] 0,282 ^b
EVER-132-002	160	n. e. ^l 5 (3,1)	155	n. e. ^l 5 (3,2)	0,78 [0,22; 2,77]

					0,703 ^{c,l}
Gesamt	361	n. e. 19 (5,3)	349	n. e. 11 (3,2)	1,26 [0,60; 2,68] 0,300 ^d
PRO-CTCAE					
TROPiCS-02	Keine geeigneten Daten ⁿ				
EVER-132-002	Keine geeigneten Daten ⁿ				
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Hand-Fuß-Syndrom^o					
TROPiCS-02	201	n. e. 4 (2,0)	194	n. e. 14 (7,2)	0,19 [0,05; 0,65] 0,003 ^b
EVER-132-002	159	n. e. 2 (1,3)	156	n. e. 4 (2,6)	0,45 [0,08; 2,49] 0,350 ^c
Gesamt	0,25 [0,09; 0,69] 0,008 ^p				
gastrointestinale Toxizität^q					
TROPiCS-02	201	n. e. 31 (15,4)	194	n. e. 11 (5,7)	2,63 [1,32; 5,24] 0,004 ^b
EVER-132-002	159	n. e. 19 (11,9)	156	n. e. 5 (3,2)	3,25 [1,20; 8,82] 0,015 ^c
Gesamt	2,81 [1,60; 4,96] < 0,001 ^p				
Neutropenie^r					
TROPiCS-02	201	1,6 [1,0; 4,6] 111 (55,2)	194	9,6 [4,3; n. b.] 77 (39,7)	1,55 [1,15; 2,08] 0,003 ^b AD = - 8 Monate
EVER-132-002	159	0,9 [0,7; 1,1] 112 (70,4)	156	1,1 [0,6; 1,9] 99 (63,5)	1,05 [0,80; 1,38] 0,722 ^c
Gesamt	1,26 [1,03; 1,54] 0,025 ^p				
weitere spezifische UEs					
TROPiCS-02	Keine geeigneten Daten ^s				
EVER-132-002	Keine geeigneten Daten ^s				
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Effekt und KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime im metastasiertem Stadium (2 vs. 3 oder					

- 4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und endokrin-basierte Therapie im metastasiertem Stadium für ≥ 6 Monate (ja vs. nein)
- ^c Effekt und KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium (2 vs. 3 oder 4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie im metastasierten Stadium (ja vs. nein)
- ^d IPD-Metaanalyse: Effekt und KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium (2 vs. 3 oder 4), viszerale Metastasen (ja vs. nein), Behandlung und Studie gehen als Kovariate in das Modell ein
- ^e Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
- ^f Zwischen dem Datenschnitt vom 1.7.2022 und dem Datenschnitt vom 1.12.2022 ist bei 2 weiteren Personen ein Ereignis aufgetreten. Effektschätzung [95 %-KI] liegt für den Datenschnitt vom 1. 12.2022 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 1.7.2022 betrug das Hazard Ratio 0,66 (95 %-KI: [0,48; 0,90]).
- ^g Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)
- ^h Effekt und KI aus unstratifizierter Cox-Regression; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
- ⁱ Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studiendesign wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
- ^j Zwischen dem Datenschnitt vom 1.7.2022 und dem Datenschnitt vom 1.12.2022 ist bei 1 weiteren Person ein Ereignis aufgetreten. Effektschätzung [95 %-KI] liegt für den Datenschnitt vom 1.12.2022 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 1.7.2022 betrug das Hazard Ratio 0,65 (95 %-KI: [0,46; 0,91]).
- ^k Zwischen dem Datenschnitt vom 1.7.2022 und dem Datenschnitt vom 1.12.2022 ist bei 1 weiteren Person ein Ereignis aufgetreten. Effektschätzung [95 %-KI] liegt für den Datenschnitt vom 1.12.2022 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 1.7.2022 betrug das Hazard Ratio 1,02 (95 %-KI: [0,74; 1,41]).
- ^l Angaben beziehen sich auf die Safety-Population, die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die (mindestens) 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (159 vs. 156 Patientinnen und Patienten)
- ⁿ keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Dossierbewertung A23-86 und Addendum
- ^o operationalisiert als palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom (PT, UEs)
- ^p Metaanalyse: Modell mit festem Effekt; inverse Varianz-Methode
- ^q operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
- ^r operationalisiert als eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)
- ^s keine geeigneten Daten vorhanden; eine spezifische UE-Auswahl auf Basis metaanalytisch zusammengefasster Ergebnisse ist nicht möglich

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CDK = Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; IPD = individuelle Patientendaten; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT = bevorzugte Begriff; pU = pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SOC: Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; UE = unerwünschte Ereignisse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium

ca. 2 480 – 8 240 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trodelvy (Wirkstoff: Sacituzumab govitecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. November 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Sacituzumab govitecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sacituzumab Govitecan	163 722,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Capecitabin-Monotherapie</i>	
Capecitabin	2 450,78 €
<i>Eribulin-Monotherapie</i>	
Eribulin	39 889,33 €
<i>Vinorelbin-Monotherapie</i>	
Vinorelbin	7 062,10 € - 8 513,56 €
<i>Taxane</i>	
Docetaxel	15 412,05 €
nab-Paclitaxel	35454,24 €
Paclitaxel	
Paclitaxel	15 537,68 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	256,25 €
<i>Anthrazykline</i>	
Doxorubicin	1 920,85 € - 2 882,88 €
liposomales pegyliertes Doxorubicin	36548,85 €
Epirubicin	4 678,80 € - 5140,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Sacituzumab Govitecan	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	5 - 11	500 € - 1 100 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10 - 16	1 000 € - 1 600 €
Eribulin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bekanntmachung des Beschlusses

Veröffentlicht am, 24. April 2024

BAnz AT 24.04.2024 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?2>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. August 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Sacituzumab govitecan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 2. Februar 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacituzumab govitecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacituzumab govitecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sacituzumab govitecan
- **Handelsname:** Trodelvy
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.11.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.12.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-08-15-D-965)

Modul 1

(PDF 399,10 kB)

Modul 2

(PDF 607,52 kB)

Modul 3A

(PDF 1,43 MB)

Modul 4A

(PDF 3,44 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 22,57 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,34 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/986/>

15.11.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacituzumab govitecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sacituzumab govitecan (Trodelyv)

Trodelyv ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben, und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sacituzumab govitecan als Monotherapie:

- Capecitabin oder
- Eribulin oder
- Vinorelbin oder
- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

Stand der Information: August 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.11.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,70 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 205,34 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.12.2023
 - Mündliche Anhörung: 08.01.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 06.12.2023 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sacituzumab govitecan - 2023-08-15-D-965*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.01.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacituzumab govitecan \(Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3](#)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Januar 2024 um 14:29 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Sacituzumab govitecan**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	06.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der AG für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	27.11.2023
Roche Pharma AG	04.12.2023
BeiGene Germany GmbH	04.12.2023
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	05.12.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	06.12.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.12.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.12.2023
AstraZeneca GmbH	06.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	07.12.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Bierl	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Hack	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Finzsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Welte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Chizari	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Wecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
BeiGene Germany GmbH						
Fr. Schäfers	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Schönheit	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Fr. Badke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Stahl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Gau	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Fr. Golla	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussiliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Wiedemann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Spehn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Dr. Ballerstädt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Wißbrock	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Fr. Prof. Dr. Lüftner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	06.12.2023
Stellungnahme zu	Sacituzumab govitecan/Trodelvy®
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sacituzumab govitecan (SG) (Trodelvy®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, humaner epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben [1].</p> <p>Die Patient/-innen im vorliegenden Anwendungsgebiet haben eine extrem schlechte Überlebensprognose, da sie sich im fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung befinden und bereits mehrere Therapien erhalten haben. Für diese Patient/-innen stehen nur noch wenige Therapien mit begrenzter Wirksamkeit und oftmals starken Nebenwirkungen zur Verfügung. Viele dieser Patient/-innen können aufgrund der kumulativen Toxizität keine Polychemotherapien mehr erhalten. Die Leitlinien empfehlen hier vorzugsweise sequentiell verabreichte Monotherapien einzusetzen, da sie im Vergleich zu Kombinationstherapien besser verträglich sind und gleich wirksam hinsichtlich des Überlebens [2]. Der Bedarf an einer zielgerichteten und effektiven Therapie, mit einem guten Sicherheitsprofil und ohne</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient/-innen, ist daher sehr hoch. Bei der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von SG ist daher auch der hohe therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet von Relevanz.</p> <p>Die Nutzenbewertung für das Dossier basiert auf den Ergebnissen der internationalen, multizentrischen, offenen Phase 3-Studie TROPiCS-02, die die Wirksamkeit und Sicherheit von SG mit einer Therapie nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice, TPC) unter der Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder Gemcitabin vergleicht. In der Gesamtschau zeigte sich für SG gegenüber TPC vor allem eine bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ein numerischer Überlebensvorteil in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation sowie ein signifikanter Überlebensvorteil für die gesamte Studienpopulation. Zudem zeigte sich eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) sowie eine Verbesserung des Tumoransprechens und der Symptomatik bei einem gleichzeitig gut charakterisierten und beherrschbaren Sicherheitsprofil.</p> <p>Für die vorliegende Stellungnahme zur Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 15.11.2023 (Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Bericht Nr. 1674, [3]) werden ergänzend zur Studie TROPiCS-02 die Ergebnisse der</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>asiatischen Schwesterstudie EVER-132-002 herangezogen. Die Studie wurde bereits durch die Informationsbeschaffung im Dossier identifiziert, konnte aber nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da bei Einreichung des Dossiers noch keine Ergebnisse vorlagen. Die Charakteristika der Studienpopulation und des Studiendesigns sind vergleichbar und lassen deshalb eine Meta-Analyse der beiden Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 zu.</p> <p>Im Folgenden werden zunächst Charakteristika der Studie EVER-132-002 sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse dargestellt, die den beträchtlichen Überlebensvorteil von SG bestätigen. Nachfolgend werden die spezifischen Anmerkungen aus der Nutzenbewertung adressiert.</p>	
<p>Insgesamt leitet das IQWiG im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für SG ab. In der vom IQWiG veröffentlichten Nutzenbewertung zu SG wurde auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) kein Zusatznutzen für SG vergeben [3].</p> <p>Für den Endpunkt OS zeigte sich in der gesamten Studienpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von SG gegenüber TPC (Tabelle 4-22 in Modul 4). In der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 zeigte sich für den Endpunkt OS ein Vorteil zugunsten SG; dieser Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,85 [0,69; 1,05]; p=0,1363). Durch den Ausschluss von Patient/-innen, für die vor Randomisierung Gemcitabin als Therapieoption festgelegt wurde, reduzierte sich die Fallzahl von der gesamten Studienpopulation zur primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation um etwa ein Viertel. Die Patientenzahlen in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation liegen also deutlich unter den in der Fallzahlplanung der Studie TROPiCS-02 angesetzten Patientenzahlen, die notwendig sind, um den angenommenen Behandlungseffekt zu demonstrieren. In einer ergänzenden Analyse nach Zuordnung zu Gemcitabin gegenüber Patient/-innen, die nicht Gemcitabin zugeordnet wurden, zeigten sich jeweils gleichgerichtete Effekte von vergleichbarem Ausmaß, ein möglicher Interaktionseffekt konnte nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Die Studie EVER-132-002 ist die asiatische Schwesterstudie der Studie TROPiCS-02 und folgt, wie auch in der Nutzenbewertung des IQWiG angemerkt, einem nahezu identischen Studienprotokoll [3]. Durch nun verfügbare Daten kann die Studie in einer gemeinsamen Auswertung mit ihrer Schwesterstudie herangezogen werden, um den aus Sicht der Gilead Sciences GmbH bestehenden beträchtlichen Zusatznutzen von SG im vorliegenden Anwendungsgebiet in einer größeren Patientenpopulation zu bestätigen.</p> <p>Studiendesign EVER-132-002</p> <p>Die Phase 3-Studie EVER-132-002 wurde wie ihre Schwesterstudie TROPiCS-02 in einem randomisierten und offenen Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden erwachsene Patient/-innen mit inoperablem</p>	<p>Die Ausführungen zu den Beschreibungen der Studie EVER-132-002 und zur zusammenfassenden Metaanalyse aus den Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen, die zuvor eine Endokrin-basierte Therapie, ein Taxan und zwei bis vier Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Die Patient/-innen wurden entweder auf eine Behandlung mit SG oder auf eine TPC randomisiert. Die Behandlung mit 10 mg/kg intravenös (i.v.) SG erfolgte an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus. Für die TPC standen die Therapieoptionen Eribulin, Capecitabin, Vinorelbin und Gemcitabin zur Auswahl, die Behandlung erfolgte weitgehend analog zur Studie TROPiCS-02. Die Patient/-innen wurden durch ein interaktives Webdialogsystem (IWRS) im Zuteilungsverhältnis 1:1 nach den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung (2 vs. 3-4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und vorherige Behandlung mit einer Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase, CDK)4/6-Inhibitortherapie in der metastasierten Erkrankung (ja vs. nein) auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Studie wurde multizentrisch in 41 Zentren in China, Südkorea und Taiwan durchgeführt.</p> <p>Wie auch in der Studie TROPiCS-02 wurden die Patient/-innen nach einer bis zu 28 Tage dauernden Screeningphase bis zum Tod, zur Progression der Erkrankung, zum Studienabbruch oder bis zur Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität behandelt. Die letzte Studienvisite erfolgte bis zu 30 Tage nach der letzten Behandlung.</p> <p>Studienpopulation EVER-132-002</p> <p>Da Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet keine in Deutschland zugelassene Therapieoption darstellt, werden in den folgenden</p>	<p><u>Zur Studie EVER-132-002</u></p> <p>Bei der Studie EVER-132-002 handelt es sich um eine noch laufende, offene randomisierte und kontrollierte Studie, in der Sacituzumab Govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin verglichen wird.</p> <p>In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits mindestens eine endokrin-basierte Therapie und mindestens eine taxanhaltige Therapie sowie zwei bis vier Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium erhalten haben. Zum Studieneintritt mussten die Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.</p> <p>Insgesamt wurden 331 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Sacituzumab Govitecan (N = 166) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 165) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium (2 vs. 3 oder 4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und vorherige Cyclin-abhängige-Kinase (CDK)4/6-Inhibitor-Therapie im metastasierten Stadium (ja vs. nein).</p> <p>Da Gemcitabin nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, hat der pharmazeutische Unternehmer eine relevante Teilpopulation der Studie EVER-132-002 vorgelegt. Diese Teilpopulation umfasst 160 vs. 155 Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als zu erhaltender Wirkstoff im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm festgelegt wurde. Die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auswertungen der Studie EVER-132-002 Patient/-innen, für die Gemcitabin vor dem Zeitpunkt der Randomisierung als potenzielle Behandlung im TPC-Arm festgelegt wurde, ausgeschlossen. Insgesamt wurden in die Studie EVER-132-002 331 Patient/-innen randomisiert, davon 166 in den SG-Arm und 165 in den TPC-Arm. Nach Ausschluss der Patient/-innen, für die Gemcitabin als Therapieoption vor Randomisierung festgelegt wurde, umfasst diese Teilpopulation der Studie EVER-132-002 160 Patient/-innen im SG-Arm und 155 Patient/-innen im TPC-Arm.</p> <p>Die Patient/-innen des SG-Arms wurden im Median 5,1 Monate behandelt. Die Patient/-innen des TPC-Arms wurden im Median 3,9 Monate mit Eribulin, 4,9 Monate mit Capecitabin bzw. 1,4 Monate mit Vinorelbin behandelt. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt OS beträgt 14,3 Monate im SG-Arm und 12,8 Monate im TPC-Arm. Eine Beschreibung der Patientendisposition und Tabellen zur Charakterisierung der Patientenpopulation befinden sich im Anhang.</p> <p>Etwa die Hälfte der Patient/-innen in der Studie EVER-132-002 wurde zuvor nicht mit einem CDK4/6-Inhibitor in der metastasierten Erkrankungssituation behandelt. Eine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor in der metastasierten Erkrankungssituation war ein Einschlusskriterium der Studie TROPiCS-02. Da die vorherige Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor zudem im deutschen Versorgungskontext gängig ist und damit dem Therapiestandard für eine Ersttherapie der Patient/-innen entspricht, wird für die gemeinsame Auswertung der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 in einer Meta-Analyse nur die</p>	<p>Patientinnen und Patienten waren fast ausschließlich weiblich. Lediglich 2 Studienteilnehmer im Kontrollarm waren Männer.</p> <p>Die Gabe der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, zum Rückzug der Einwilligungserklärung, bis zum Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers oder bis zum Studienende erfolgen.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Die noch laufende Studie wurde in 41 Studienzentren in China, Südkorea und Taiwan durchgeführt und wurde im November 2020 begonnen. Zum Zeitpunkt des Studienendes liegen keine Informationen vor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 30.4.2023 herangezogen.</p> <p><u>Zur Metaanalyse</u></p> <p>Neben den Ergebnissen der Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 liegen für diese Nutzenbewertung die Ergebnisse einer individuellen-Patientendaten(IPD)-Metaanalyse auf Basis der relevanten Teilpopulationen der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 vor. Die beiden Studien haben ein identisches Design.</p> <p>Es ergeben sich zwischen den Studien Unterschiede hinsichtlich des Einschlusskriteriums einer vorherigen Therapie mit (mindestens) einem</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
<p>Teilpopulation der in der metastasierten Erkrankungssituation mit einer CDK4/6-Inhibitortherapie-vorbehandelten Patient/-innen betrachtet. Diese entspricht der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie EVER-132-002 und umfasst im SG-Arm 79 Patient/-innen und im TPC-Arm 72 Patient/-innen. Die Patient/-innen des SG-Arms wurden im Median 5,1 Monate behandelt. Die Patient/-innen des TPC-Arms wurden im Median 2,7 Monate mit Eribulin, 1,7 Monate mit Capecitabin bzw. 0,9 Monate mit Vinorelbin behandelt. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt OS liegt in dieser Teilpopulation bei 12,8 Monaten im SG-Arm und 10,8 Monaten im TPC-Arm.</p>	<p>CDK4/6-Inhibitor. Diese Vortherapie war nur in der Studie TROPiCS-02 vor Studieneintritt erforderlich. Des Weiteren wurde die Studie TROPiCS-02 in Zentren in Nordamerika und Europa durchgeführt während in die Studie EVER-132-002 ausschließlich Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung eingeschlossen wurden. Des Weiteren war die Teilpopulation der Studie EVER-132-002 im Vergleich zur Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 im Durchschnitt 4 Jahre jünger, der Anteil mit ECOG-PS 1 lag mit ca. 78 % um etwa 24 Prozentpunkte höher und zwischen dem Nachweis einer Metastasierung und der Randomisierung lag im Mittel eine kürzere Zeitspanne (43 Monate vs. 53 Monate).</p>																																								
<p>Tabelle 1: Charakterisierung der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation für TROPiCS-02 und EVER-132-002</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurde vor dem Heranziehen bzw. der Berechnung der Metaanalyse für die einzelnen Endpunkte anhand von Heterogenitätstests gezeigt, dass die beiden Studien für eine statistische Zusammenfassung hinreichend homogen sind.</p>																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TROPiCS-02 (N=418) SG: N=205 TPC: N=213</th> <th>EVER-132-002 (N=151) SG: N=79 TPC: N=72</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter, Mittelwert (SD) (Jahre)</td> <td>55,9 (10,66)</td> <td>51,0 (10,03)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> männlich</td> <td>5 (1,2)</td> <td>1 (0,7)</td> </tr> <tr> <td> weiblich</td> <td>413 (98,8)</td> <td>150 (99,3)</td> </tr> <tr> <td>BMI, Mittelwert (SD) (kg/m²)</td> <td>25,5 (5,56)</td> <td>23,2 (3,38)</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>189 (45,2)</td> <td>38 (25,2)</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>229 (54,8)</td> <td>113 (74,8)</td> </tr> <tr> <td>Nierenfunktion anhand Kreatinin-Clearance, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> ≥30 mL/min und <60 mL/min</td> <td>32 (7,7)</td> <td>19 (12,6)</td> </tr> <tr> <td> ≥60 mL/min und <90 mL/min</td> <td>155 (37,1)</td> <td>53 (35,1)</td> </tr> <tr> <td> >90 mL/min</td> <td>229 (54,8)</td> <td>79 (52,3)</td> </tr> </tbody> </table>		TROPiCS-02 (N=418) SG: N=205 TPC: N=213	EVER-132-002 (N=151) SG: N=79 TPC: N=72	Alter, Mittelwert (SD) (Jahre)	55,9 (10,66)	51,0 (10,03)	Geschlecht, n (%)			männlich	5 (1,2)	1 (0,7)	weiblich	413 (98,8)	150 (99,3)	BMI, Mittelwert (SD) (kg/m ²)	25,5 (5,56)	23,2 (3,38)	ECOG PS, n (%)			0	189 (45,2)	38 (25,2)	1	229 (54,8)	113 (74,8)	Nierenfunktion anhand Kreatinin-Clearance, n (%)			≥30 mL/min und <60 mL/min	32 (7,7)	19 (12,6)	≥60 mL/min und <90 mL/min	155 (37,1)	53 (35,1)	>90 mL/min	229 (54,8)	79 (52,3)	<p>”</p>	
	TROPiCS-02 (N=418) SG: N=205 TPC: N=213	EVER-132-002 (N=151) SG: N=79 TPC: N=72																																							
Alter, Mittelwert (SD) (Jahre)	55,9 (10,66)	51,0 (10,03)																																							
Geschlecht, n (%)																																									
männlich	5 (1,2)	1 (0,7)																																							
weiblich	413 (98,8)	150 (99,3)																																							
BMI, Mittelwert (SD) (kg/m ²)	25,5 (5,56)	23,2 (3,38)																																							
ECOG PS, n (%)																																									
0	189 (45,2)	38 (25,2)																																							
1	229 (54,8)	113 (74,8)																																							
Nierenfunktion anhand Kreatinin-Clearance, n (%)																																									
≥30 mL/min und <60 mL/min	32 (7,7)	19 (12,6)																																							
≥60 mL/min und <90 mL/min	155 (37,1)	53 (35,1)																																							
>90 mL/min	229 (54,8)	79 (52,3)																																							

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Leberfunktion, n (%)			
normal	171 (40,9)	69 (45,7)	
leichte Funktionseinschränkung	239 (57,2)	82 (54,3)	
moderate Funktionseinschränkung	6 (1,4)	0	
Leberläsionen nach RECIST 1.1, n (%)			
ja	368 (88,0)	117 (77,5)	
nein	50 (12,0)	34 (22,5)	
Viszerale Metastasen zu Baseline, n (%)			
ja	401 (95,9)	133 (88,1)	
nein	17 (4,1)	18 (11,9)	
Zeit ab Diagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, Mittelwert (SD) (Monate)	53,0 (33,04)	44,4 (26,86)	
Anzahl der Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, n (%)			
2	198 (47,4)	88 (58,3)	
3-4	220 (52,6)	63 (41,7)	
Mind. 6 Monate Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung, n (%)			
ja	368 (88,0)	131 (86,8)	
nein	50 (12,0)	20 (13,2)	
Dauer der vorherigen CDK4/6-Inhibitorthherapie, n (%)			
≤ 12 Monate	246 (58,9)	100 (66,2)	
> 12 Monate	164 (39,2)	49 (32,5)	
Fehlend ^a	0	2 (1,3)	
Neo-/adjuvante Chemotherapie in der metastasierten Situation, n (%)			
ja	270 (64,6)	103 (68,2)	
nein	148 (35,4)	48 (31,8)	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
TPC (nur für TPC-Arm) ^b , n (%)			
Eribulin	130 (61,0)	58 (80,6)	
Capecitabin	22 (10,3)	6 (8,3)	
Vinorelbin	61 (28,6)	8 (11,1)	
<p>Datenschnitt: 30.04.23 (EVER-132-002), 01.07.22 (TROPiCS)</p> <p>a: In die primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Studie EVER-132-002 wurde ein/-e Patient/-in eingeschlossen, der/die laut Stratifizierungsfaktor der Randomisierung eine CDK4/6-Inhibitortherapie in der metastasierten Erkrankungssituation erhielt. Tatsächlich erhielt dieser/diese Patient/-in keine CDK4/6-Inhibitortherapie.</p> <p>b: Festlegung der TPC erfolgte vor Randomisierung, TPC für beide Interventionsarme siehe Anhang</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Standardabweichung; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes</p>			
<p>Die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen der Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 sind in der Gesamtschau anhand der Studiencharakteristika bis auf Region und Abstammung grundsätzlich vergleichbar. Daher können die maßgeblichen Teilpopulationen der Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 auch in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.</p> <p>Relevanz der Studie EVER-132-002 für die Bewertung des Zusatznutzens von SG</p> <p>Die Studie EVER-132-002 entspricht mit der Teilpopulation der CDK4/6-Inhibitortherapie-vorbehandelten Patient/-innen der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der TROPiCS-02 und zeigt vergleichbare demografische Charakteristika der eingeschlossenen Patient/-innen. Da die Studie im asiatischen Raum durchgeführt wurde, weichen die Anteile in den Charakteristika Region und Abstammung ab. Die Studie EVER-132-002 spiegelt mit den gewählten Einschlusskriterien die Zielpopulation von SG wider, die gemäß Zulassung infrage kommt.</p>			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie wurde bereits durch die Informationsbeschaffung im Dossier als relevant für das vorliegende Anwendungsgebiet identifiziert, sie wurde zu dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung jedoch aufgrund nicht vorliegender Ergebnisse aus dem Studienpool ausgeschlossen. Auch das IQWiG bestätigt die Studie als potenziell relevant.</p> <p>Auch in anderen Nutzenbewertungen in der Indikation Brustkrebs wurden Studien eingeschlossen, die einen hohen Anteil asiatischer Patient/-innen enthielten. So lag der Anteil dieser Patient/-innen in der Studie DESTINY-Breast04 zu Trastuzumab-Deruxtecan bei 40% [4]. Trastuzumab-Deruxtecan wurde vom G-BA in dieser Indikation ein Zusatznutzen zugesprochen, ohne den Nutzen bei den asiatischstämmigen Patient/-innen infrage zu stellen [5]. In der Meta-Analyse von TROPiCS-02 und EVER-132-002 beträgt der Anteil der Patient/-innen aus Asien 26,5%.</p> <p>Die Länder, in denen die Studie EVER-132-002 durchgeführt wurde – China, Korea und Taiwan – orientieren sich, wie auch europäische Ärzte, an den Leitlinienempfehlungen der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der European Society for Medical Oncology (ESMO), teilweise angepasst an lokale Gegebenheiten und Praxen, aber im Wesentlichen einheitlich zu westlichen Empfehlungen [6, 7]. Auch mit den in der asiatischen Versorgungsrealität eingesetzten Substanzen als Erstlinientherapie des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses in der metastasierten Situation, inkl. der CDK4/6-Inhibitoren, entsprechen die Therapiemodalitäten weitgehend den in Deutschland etablierten Standards, jedoch werden teilweise nicht alle CDK4/6-Inhibitoren erstattet. Eine Übersicht der in der Studie TROPiCS-02 und in der primär</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie EVER-132-002 gegebenen Vortherapien befindet sich im Anhang. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse der Meta-Analyse aufgrund unterschiedlicher Vortherapien zwischen den Studien kann nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt gewährt die Studie EVER-132-002 dennoch die bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studie TROPiCS-02. Somit sind sowohl die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie EVER-132-002 als auch die Ergebnisse der Meta-Analyse der beiden Schwesterstudien TROPiCS-02 und EVER-132-002 für die Bestimmung des Zusatznutzens von SG als relevant einzustufen.</p> <p>Methodik</p> <p>Es werden die Endpunkte OS, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Verschlechterung der Skalen des Fragebogens des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) sowie Endpunkte der Sicherheit mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Für die Studie EVER-132-002 werden HR und 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Kovariate Behandlung, adjustiert nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren, der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests sowie mediane Ereigniszeiten mit 95%-KI dargestellt. Für die Subgruppe der CDK4/6-Inhibitortherapievorbehandelten Patient/-innen wird generell eine unstratifizierte Analyse dargestellt.</p> <p>Für die gemeinsame Auswertung von TROPiCS-02 und EVER-132-002 (eingeschränkt auf Patient/-innen, die mit einer CDK4/6-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Inhibitortherapie in der metastasierten Erkrankungssituation vorbehandelt wurden) in einer Meta-Analyse werden die Patient/-innen beider Studien gepoolt. Es werden HR und 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Kovariaten Behandlung und Studie, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der systemischen Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung (2 vs. 3-4) und viszerale Metastasen (ja vs. nein), der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests sowie mediane Ereigniszeiten mit 95%-KI dargestellt. Die Stratifizierungsfaktoren Anzahl der systemischen Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung (2 vs. 3-4) und viszerale Metastasen (ja vs. nein) sind jeweils in beiden Studien präspezifiziert.</p> <p>Ergebnisse der Studie EVER-132-002 und der gemeinsamen Betrachtung von EVER-132-002 und TROPiCS-02</p> <p><i>Gesamtüberleben (OS)</i></p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EVER-132-002 und Meta-Analyse der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02)</p> <table border="1" data-bbox="165 1118 994 1391"> <thead> <tr> <th></th> <th>SG</th> <th>TPC</th> <th>SG vs. TPC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EVER-132-002 (ohne Patient/-innen mit Gemcitabin als TPC vor Randomisierung)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>64/160 (40,0)</td> <td>85/155 (54,8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mediane Ereigniszeit (Monate) [95%-KI]^a</td> <td>21,1 [18,0; NE]</td> <td>15,3 [13,2; 18,4]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HR [95%-KI]^b</td> <td></td> <td></td> <td>0,636 [0,459; 0,880]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td></td> <td></td> <td>0,0060</td> </tr> </tbody> </table>		SG	TPC	SG vs. TPC	EVER-132-002 (ohne Patient/-innen mit Gemcitabin als TPC vor Randomisierung)				n/N (%)	64/160 (40,0)	85/155 (54,8)		Mediane Ereigniszeit (Monate) [95%-KI] ^a	21,1 [18,0; NE]	15,3 [13,2; 18,4]		HR [95%-KI] ^b			0,636 [0,459; 0,880]	p-Wert			0,0060	<p><u>Zur Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in beiden Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin.</p>
	SG	TPC	SG vs. TPC																						
EVER-132-002 (ohne Patient/-innen mit Gemcitabin als TPC vor Randomisierung)																									
n/N (%)	64/160 (40,0)	85/155 (54,8)																							
Mediane Ereigniszeit (Monate) [95%-KI] ^a	21,1 [18,0; NE]	15,3 [13,2; 18,4]																							
HR [95%-KI] ^b			0,636 [0,459; 0,880]																						
p-Wert			0,0060																						

EVER-132-002 (primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation)			
n/N (%)	28/79	43/72	0,500 [0,310; 0,806] 0,0037
Mediane Ereigniszeit (Monate) [95%-KI] ^a	21,1 [14,7; NE]	13,2 [10,7; 17,3]	
HR [95%-KI] ^c			
p-Wert			
Meta-Analyse: TROPiCS-02 und EVER-132-002 (primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation)			
n/N (%)	193/284 (68,0)	219/285 (76,8)	0,760 [0,626; 0,923] 0,001
Mediane Ereigniszeit (Monate) [95%-KI] ^a	15,3 [13,9; 17,5]	11,7 [10,5; 13,1]	
HR [95%-KI] ^d			
p-Wert			
<p>a: mediane Ereigniszeiten aus Kaplan-Meier-Schätzung mit Brookmeyer-Crowley-95%-KI b: HR aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate. P-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren: Anzahl systemischer Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen, vorherige CDK4/6-Inhibitortherapie c: HR aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: HR aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung und Studie als Kovariaten. p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren: Anzahl systemischer Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen. Im Cox-Regressionsmodell war die Kovariate Studie statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,019. Datenschnitt: 30.04.23 (EVER-132-002), 01.12.22 (TROPiCS) CDK: Cyklin-abhängige Kinase; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes</p>			
<p>In der Studie EVER-132-002 zeigt sich sowohl in der Studienpopulation ohne Gemcitabin-Patient/-innen als auch in der Subgruppe der CDK4/6-Inhibitortherapie-vorbehandelten Patient/-innen ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit SG gegenüber TPC. In der Meta-Analyse zeigt sich für das OS ein statistisch signifikanter Vorteil von SG gegenüber TPC von beträchtlichem Ausmaß mit einem HR von 0,760 (95%-KI: [0,626; 0,923]; p-Wert: 0,001). Sensitivitätsanalysen für die</p>			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																
<p>Meta-Analyse (siehe Anhang) bestätigen den Vorteil von SG gegenüber TPC.</p> <p><i>Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC-QLQ-C30</i></p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung von Skalen/Items des EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02)</p> <table border="1" data-bbox="163 762 996 1372"> <thead> <tr> <th></th> <th>SG n/N (%)</th> <th>TPC n/N (%)</th> <th>SG vs. TPC HR [95%-KI]^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Meta-Analyse: TROPiCS-02 und EVER-132-002 (primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Symptomatik</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>168/247 (68,1)</td> <td>169/231 (73,2)</td> <td>0,718 [0,578; 0,891]</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit und Erbrechen</td> <td>160/247 (64,8)</td> <td>113/235 (48,0)</td> <td>1,244 [0,975; 1,587]</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen</td> <td>129/243 (53,1)</td> <td>133/226 (58,8)</td> <td>0,688 [0,537; 0,881]</td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe</td> <td>106/243 (43,6)</td> <td>110/230 (47,8)</td> <td>0,664 [0,504; 0,874]</td> </tr> <tr> <td>Schlaflosigkeit</td> <td>101/234 (43,2)</td> <td>92/217 (42,4)</td> <td>0,763 [0,573; 1,016]</td> </tr> <tr> <td>Appetitverlust</td> <td>138/239 (57,7)</td> <td>112/225 (49,8)</td> <td>0,980 [0,761; 1,263]</td> </tr> <tr> <td>Verstopfung</td> <td>114/245 (46,5)</td> <td>92/226 (40,7)</td> <td>1,037 [0,786; 1,370]</td> </tr> <tr> <td>Diarrhö</td> <td>154/247 (62,3)</td> <td>76/234 (32,5)</td> <td>2,259 [1,710; 2,986]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td>Globaler Gesundheitsstatus</td> <td>135/248 (54,4)</td> <td>142/232 (61,2)</td> <td>0,664 [0,523; 0,844]</td> </tr> <tr> <td>Körperliche Funktion</td> <td>124/248 (50,0)</td> <td>124/234 (53,0)</td> <td>0,687 [0,533; 0,885]</td> </tr> <tr> <td>Rollenfunktion</td> <td>153/245 (62,4)</td> <td>146/229 (63,8)</td> <td>0,770 [0,612; 0,969]</td> </tr> <tr> <td>Emotionale Funktion</td> <td>89/244 (36,5)</td> <td>107/234 (25,7)</td> <td>0,621 [0,467; 0,825]</td> </tr> </tbody> </table>		SG n/N (%)	TPC n/N (%)	SG vs. TPC HR [95%-KI] ^a	Meta-Analyse: TROPiCS-02 und EVER-132-002 (primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation)				Symptomatik				Fatigue	168/247 (68,1)	169/231 (73,2)	0,718 [0,578; 0,891]	Übelkeit und Erbrechen	160/247 (64,8)	113/235 (48,0)	1,244 [0,975; 1,587]	Schmerzen	129/243 (53,1)	133/226 (58,8)	0,688 [0,537; 0,881]	Dyspnoe	106/243 (43,6)	110/230 (47,8)	0,664 [0,504; 0,874]	Schlaflosigkeit	101/234 (43,2)	92/217 (42,4)	0,763 [0,573; 1,016]	Appetitverlust	138/239 (57,7)	112/225 (49,8)	0,980 [0,761; 1,263]	Verstopfung	114/245 (46,5)	92/226 (40,7)	1,037 [0,786; 1,370]	Diarrhö	154/247 (62,3)	76/234 (32,5)	2,259 [1,710; 2,986]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität				Globaler Gesundheitsstatus	135/248 (54,4)	142/232 (61,2)	0,664 [0,523; 0,844]	Körperliche Funktion	124/248 (50,0)	124/234 (53,0)	0,687 [0,533; 0,885]	Rollenfunktion	153/245 (62,4)	146/229 (63,8)	0,770 [0,612; 0,969]	Emotionale Funktion	89/244 (36,5)	107/234 (25,7)	0,621 [0,467; 0,825]	<p><i>Zur Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde sowohl in der TROPiCS-02- als auch in der EVER-132-002-Studie mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte Appetitverlust, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Bezüglich der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin. Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse insbesondere zu den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö bestehen vor dem Hintergrund einer möglichen Doppelerfassung dieser Ereignisse sowohl bei Morbiditätseindpunkten als auch bei Sicherheitseindpunkten Unsicherheiten.</p>
	SG n/N (%)	TPC n/N (%)	SG vs. TPC HR [95%-KI] ^a																																																														
Meta-Analyse: TROPiCS-02 und EVER-132-002 (primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation)																																																																	
Symptomatik																																																																	
Fatigue	168/247 (68,1)	169/231 (73,2)	0,718 [0,578; 0,891]																																																														
Übelkeit und Erbrechen	160/247 (64,8)	113/235 (48,0)	1,244 [0,975; 1,587]																																																														
Schmerzen	129/243 (53,1)	133/226 (58,8)	0,688 [0,537; 0,881]																																																														
Dyspnoe	106/243 (43,6)	110/230 (47,8)	0,664 [0,504; 0,874]																																																														
Schlaflosigkeit	101/234 (43,2)	92/217 (42,4)	0,763 [0,573; 1,016]																																																														
Appetitverlust	138/239 (57,7)	112/225 (49,8)	0,980 [0,761; 1,263]																																																														
Verstopfung	114/245 (46,5)	92/226 (40,7)	1,037 [0,786; 1,370]																																																														
Diarrhö	154/247 (62,3)	76/234 (32,5)	2,259 [1,710; 2,986]																																																														
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																																																																	
Globaler Gesundheitsstatus	135/248 (54,4)	142/232 (61,2)	0,664 [0,523; 0,844]																																																														
Körperliche Funktion	124/248 (50,0)	124/234 (53,0)	0,687 [0,533; 0,885]																																																														
Rollenfunktion	153/245 (62,4)	146/229 (63,8)	0,770 [0,612; 0,969]																																																														
Emotionale Funktion	89/244 (36,5)	107/234 (25,7)	0,621 [0,467; 0,825]																																																														

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kognitive Funktion	126/249 (50,6)	109/234 (46,6)	0,852 [0,657; 1,105]	<p><u>Zum Gesundheitszustand</u></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in beiden Studien mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ definiert als Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert vor.</p> <p>Für diese Auswertung konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin identifiziert werden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität überwiegen die positiven Effekte, so dass hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wird.</p> <p><u>Zur Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>Für den Endpunkt soziale Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>
Soziale Funktion	144/242 (59,5)	123/225 (54,7)	0,915 [0,717; 1,168]	
<p>a: HR aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung und Studie als Kovariaten. P-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren: Anzahl systemischer Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen Datenschnitt: 30.04.23 (EVER-132-002), 01.12.22 (TROPiCS) Analysepopulation: Patient/-innen mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline in der Safety-Population. In die Analyse gingen Patient/-innen ein, bei denen eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte möglich war EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes</p> <p>Bezüglich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Skalen des EORTC-QLQ-C30 zeigen sich in der gemeinsamen Auswertung der Studien insgesamt vergleichbare Effekte zu denen in der Studie TROPiCS-02 allein.</p> <p>Bei den Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe kam es zu statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten von SG von geringem Ausmaß. Einzig in dem Einzelitem zum Symptom Diarrhö zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG. Die Diarrhö ist eine mit der SG-Therapie assoziierte, bekannte Nebenwirkung, die reversibel ist und für erfahrene Ärzte/Ärztinnen gut beherrschbar ist (siehe dazu auch die Erläuterungen im Fazit). In den weiteren Symptomskalen und -items Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Verstopfung ergeben sich keine Vor- oder Nachteile für die Therapie mit SG.</p> <p>Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich statistisch signifikante Vorteile beträchtlichen Ausmaßes von SG gegenüber TPC</p>				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>beim globalen Gesundheitsstatus und der körperlichen sowie emotionalen Funktion. Des Weiteren ergibt sich bei der Funktionsskala Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG von geringem Ausmaß. Für die weiteren Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (kognitive sowie soziale Funktion) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem SG- und TPC-Arm. Insgesamt führen diese signifikanten Vorteile zu einer bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität für die Patient/-innen im SG-Arm.</p> <p><i>Sicherheit</i></p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE in ausgewählten Kategorien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02, Safety-Population)</p> <table border="1" data-bbox="163 1236 996 1388"> <thead> <tr> <th></th> <th>SG n/N (%)</th> <th>TPC n/N (%)</th> <th>SG vs. TPC HR [95%-KI]^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Meta-Analyse: TROPiCS-02 und EVER-132-002 (primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation)</td> </tr> <tr> <td>SUE</td> <td>68/280 (24,3)</td> <td>51/266 (19,2)</td> <td>1,136 [0,788; 1,637]</td> </tr> </tbody> </table>		SG n/N (%)	TPC n/N (%)	SG vs. TPC HR [95%-KI] ^a	Meta-Analyse: TROPiCS-02 und EVER-132-002 (primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation)				SUE	68/280 (24,3)	51/266 (19,2)	1,136 [0,788; 1,637]	<p>Hinsichtlich der Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.</p> <p>Insgesamt liegen in Bezug auf die Lebensqualität ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan vor.</p> <p>Zu <u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In beiden Studien traten in allen Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p>
	SG n/N (%)	TPC n/N (%)	SG vs. TPC HR [95%-KI] ^a										
Meta-Analyse: TROPiCS-02 und EVER-132-002 (primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation)													
SUE	68/280 (24,3)	51/266 (19,2)	1,136 [0,788; 1,637]										

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	214/280 (76,4)	159/266 (59,8)	1,343 [1,092; 1,652]	<p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen</i></p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich im Detail sowohl Vor- als auch Nachteile.</p> <p>Bezüglich des Endpunkts Hand-Fuß-Syndrom (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin.</p> <p>Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität (schwere UEs) und Neutropenie (schwere UEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zum Kontrollarm vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin insgesamt ein Nachteil feststellen.</p>
UE, die zum Therapieabbruch führten	15/280 (5,4)	8/266 (3,0)	1,418 [0,595; 3,378]	
PT Hand-Fuß-Syndrom	5/280 (1,8)	16/266 (6,0)	0,254 [0,093; 0,698]	
Schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38/280 (13,6)	14/266 (5,3)	2,422 [1,309; 4,482]	
Schwere Neutropenie ^b	165/280 (58,9)	120/266 (45,1)	1,329 [1,048; 1,684]	
UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	171/280 (61,1)	115/266 (43,2)	1,704 [1,344; 2,161]	
Schwere UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13/280 (4,6)	19/266 (7,1)	0,535 [0,263; 1,089]	
Schwere UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems	8/280 (2,9)	15/266 (5,6)	0,348 [0,141; 0,859]	
<p>a: HR aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung und Studie als Kovariaten. P-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren: Anzahl systemischer Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen</p> <p>b: Ereignisse der PT Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie Datenschnitt: 30.04.23 (EVER-132-002), 01.12.22 (TROPiCS)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; SG: Sacituzumab govitecan; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				
<p>Auch bezüglich der Sicherheitsaspekte bestätigen die Ergebnisse der gemeinsamen Auswertung insgesamt die Ergebnisse der Studie TROPiCS-02.</p>				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie EVER-132-002 war der Anteil an schweren unerwünschten Ereignissen (UE) insgesamt etwas höher als in der Studie TROPiCS-02 (79,7% im SG-Arm, 68,1% im TPC-Arm), jedoch war der Unterschied in der Ereigniszeitanalyse zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,034 [0,707; 1,513]; p=0,8507). Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) war der Anteil der Patient/-innen mit Ereignis im SG-Arm (16,5%) niedriger als im TPC-Arm (23,6%), bei der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (HR [95%-KI]: 0,538 (0,257; 1,127); p-Wert: 0,0963). Abbrüche aufgrund von UE sind in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation insgesamt in beiden Studienarmen deutlich seltener aufgetreten als in der Studie TROPiCS-02. Die Ergebnisse sind im Anhang dargestellt.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten UE, welche in der Nutzenbewertung des IQWiG herangezogen wurden, zeigen sich daher auch in der Meta-Analyse sowohl statistisch signifikante Vor- als auch Nachteile einer Behandlung mit SG gegenüber TPC (siehe Tabelle 4 und Anhang).</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Die Studie EVER-132-002 ist mit nahezu identischem Studienprotokoll zur Studie TROPiCS-02 und nach entsprechender Prüfung der Studien- und Patientencharakteristika relevant für die Nutzenbewertung.</p>	<p><u>Zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms bei Erwachsenen, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit der beiden Studien liefert die Meta-Analyse relevante Ergebnisse für die Nutzenbewertung. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Studie EVER-132-002 und der gemeinsamen Auswertung beider Studien die Ergebnisse der Studie TROPiCS-02. Durch das Hinzuziehen von weiteren Patient/-innen der Studie EVER-132-002 konnte der statistisch signifikante Vorteil von SG gegenüber TPC für das OS nun auch für die primär nutzenbewertungsrelevante Population gezeigt werden.</p> <p>Neben den deutlichen, positiven Effekten in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen auch in der Mortalität und der Morbidität Hinweise bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von SG vor. Die negativen Effekte betreffen die Verträglichkeit vor allem im Bereich der gastrointestinalen Nebenwirkungen. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von SG gut charakterisierbar. Für die aufgrund des Wirkmechanismus von SG erwartungsgemäß häufiger berichteten UE Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Neutropenie sind etablierte prophylaktische Maßnahmen und Behandlungsstrategien vorhanden. Die Erfahrungen aus der Anwendung von SG im medizinischen Versorgungsalltag zeigen, dass die auftretenden Nebenwirkungen in der Regel reversibel waren und mit gut etablierten supportiven Maßnahmen wie der Gabe von Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF) bei Neutropenie oder Loperamid bei Diarrhö sowie gegebenenfalls mit Dosisreduktionen oder Dosisunterbrechungen gut kontrollierbar waren [1, 8]. Bei der Anwendung von SG im klinischen Alltag konnten keine neuen Sicherheitssignale festgestellt werden, es traten nur die bereits bekannten und in der Fachinformation</p>	<p>zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, liegen aus einer Metaanalyse zur relevanten Teilpopulation Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, offenen Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002. Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin.</p> <p>Hinsichtlich der Morbidität wurden in der Metaanalyse die Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30 und der allgemeine Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D patientenberichtet erhoben. Im Ergebnis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin für den allgemeinen Gesundheitszustand. Bezüglich der Symptomatik zeigen sich mehr positive als negative Effekte. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität überwiegen die positiven Effekte, so dass hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wird.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan gegenüber</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>beschriebenen Nebenwirkungen auf [1, 9]. Insgesamt brachen im Vergleich zu der hier gezeigten Meta-Analyse der Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 auch im klinischen Alltag nur sehr wenige Patienten/-innen (5,4% vs. 7%) die Behandlung aufgrund der Nebenwirkungen von SG ab [9]. Trotz der unter der Therapie mit SG aufgetretenen UE, ergaben sich deutliche Vorteile für SG in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass diese UE in den Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 keinen Einfluss auf das Wohlbefinden der Patient/-innen und damit der Lebensqualität hatten. Diese Effekte stellen die positiven Effekte in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität daher nicht infrage.</p> <p>Tabelle 5: Zusatznutzen von SG gegenüber der zVT anhand der Meta-Analyse von TROPiCS-02 und EVER-132-002 auf der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation</p>	<p>der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aussagen zur Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen Therapiesituation einen besonders hohen Stellenwert.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin ein Nachteil bei den schweren UE feststellen, sowie im Detail Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE. In der Gesamtschau der Nebenwirkungsendpunkte überwiegen die negativen Effekte von Sacituzumab Govitecan.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Sacituzumab Govitecan eine deutliche und konsistente Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, insbesondere vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten, welche sich im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in einer späten, palliativen Behandlungssituation befinden. Zudem zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und in der Morbidität. Demgegenüber stehen Nachteile bei den Nebenwirkungen. Im Ergebnis wird für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p>															
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 986 394 1090">Meta-Analyse: TROPiCS-02 und EVER-132-002</th> <th data-bbox="394 986 734 1090">SG vs. TPC Effektschätzer [95%-KI]</th> <th data-bbox="734 986 1104 1090">Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="163 1090 1104 1137">Mortalität: Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1137 394 1257">OS</td> <td data-bbox="394 1137 734 1257">HR: 0,760 [0,626; 0,923]</td> <td data-bbox="734 1137 1104 1257">Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="163 1257 1104 1305">Morbidität^a</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="163 1305 1104 1351"><i>Symptomatik: EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items</i></td> </tr> </tbody> </table>	Meta-Analyse: TROPiCS-02 und EVER-132-002	SG vs. TPC Effektschätzer [95%-KI]	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Mortalität: Gesamtüberleben			OS	HR: 0,760 [0,626; 0,923]	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Morbidität^a			<i>Symptomatik: EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items</i>			
Meta-Analyse: TROPiCS-02 und EVER-132-002	SG vs. TPC Effektschätzer [95%-KI]	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens														
Mortalität: Gesamtüberleben																
OS	HR: 0,760 [0,626; 0,923]	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis														
Morbidität^a																
<i>Symptomatik: EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items</i>																

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fatigue	HR: 0,718 [0,578; 0,891]	Ausmaß: geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Schmerzen	HR: 0,688 [0,537; 0,881]		
Dyspnoe	HR: 0,664 [0,504; 0,874]		
Diarrhö	HR: 2,259 [1,710; 2,986]	Ausmaß: geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a: EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus			
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 0,664 [0,523; 0,844]	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Körperliche Funktion	HR: 0,687 [0,533; 0,885]		
Rollenfunktion	HR: 0,770 [0,612; 0,969]		
Emotionale Funktion	HR: 0,621 [0,467; 0,825]		
Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse			
Die Ergebnisse zu Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden UE, der UE, die zum Therapieabbruch führten sowie UE von speziellem Interesse (relevante UE aus der TROPiCS-02 entsprechend der IQWiG Nutzenbewertung) für die Meta-Analyse und für die Studie EVER-132-002 sind in Tabelle 4 und im Anhang zu finden. Insgesamt zeigen sich positive und negative Effekte. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.			
<p>a: In dieser Übersicht werden nur statistisch signifikante Behandlungseffekte dargestellt. Datenschnitt: 30.04.23 (EVER-132-002), 01.12.22 (TROPiCS) EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund der bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger Verlängerung des Gesamtüberlebens ist an dieser Stelle der beträchtliche Zusatznutzen für die Patient/-innen in der Gesamtschau nochmal hervorzuheben. Damit ist auf Basis der Ergebnisse mit dem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für SG gerechtfertigt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.36, Z. 22– 23	<p>Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Anmerkung:</p> <p>„Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.“</p> <p>Position Gilead Sciences GmbH:</p> <p>In der vom IQWiG veröffentlichten Nutzenbewertung zu SG wird der morbiditätsrelevante Endpunkt PFS nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Das PFS wird sowohl von Zulassungsbehörden als auch klinischen Fachgesellschaften als anerkannter Endpunkt gesehen [10-14] und von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als klinisch relevant anerkannt, selbst wenn keine dokumentierte Verbesserung des OS vorliegt [15]. Die EMA sieht vor allem die patientenrelevanten Aspekte der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und des Beginns einer Folgetherapie als bedeutend an [15]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) erkennt PFS als klinisch- und somit patientenrelevanten Endpunkt an, vor allem da hiermit eine robuste Aussage der</p>	<p><i>Zum Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in beiden Studien der primäre Endpunkt und operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1- Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effektivität einer Behandlung ermöglicht wird, selbst mit geringen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer [13].</p> <p>Auch im klinischen Alltag ist das PFS ein wichtiger Parameter. Insbesondere beim metastasierten Brustkrebs gehört die bildgebende Diagnostik zur regelmäßigen Kontrolle des Therapieerfolges, um bei nachgewiesenem Progress geeignete Therapieänderungen durchführen zu können [16]. So empfiehlt auch die aktuelle S3-Leitlinie den regelmäßigen Einsatz bildgebender Verfahren alle 6-12 Wochen, vor allem bei Patient/-innen mit einem metastasierten Brustkrebs, um den Therapieeffekt zu evaluieren und den Erkrankungsstatus zum Vorteil des Patienten/der Patientin zu beurteilen [2]. Die Patient/-innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einem späten, palliativen Erkrankungsstadium. Für diese Patientenpopulation, für die es nur noch sehr wenige Therapiemöglichkeiten gibt, steht das Hinauszögern des Krankheitsprogresses besonders im Vordergrund. Die Verlängerung der progressionsfreien Zeit ist daher in höchstem Maße von Bedeutung.</p> <p>Das frühzeitige Erkennen von belastenden tumorassoziierten Symptomen ist Ziel der onkologischen Palliativmedizin und die aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen sowie</p>	<p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>psychosozialen Belastungen sind für die Betroffenen von erheblicher Bedeutung, weshalb die Verlängerung der progressionsfreien Zeit unmittelbar patientenrelevant ist.</p> <p>Das PFS stellt in der Studie TROPiCS-02 den primären Endpunkt dar, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt, und wurde anhand standardisierter Kriterien durch ein unabhängiges Review-Komitee erhoben. Das Tumoransprechen wurde hierbei von radiologischen Experten anhand der Bildgebung verblindet und gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.</p> <p>In der Studie TROPiCS-02 wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS im SG-Arm gegenüber der Behandlung unter TPC im Kontrollarm mit einem HR von 0,673 (95%-KI [0,528; 0,859], p-Wert: 0,0014) beobachtet. Die Auswertung zum primären Endpunkt als auch die Ergebnisse auf der gesamten Studienpopulation bestätigen den deutlichen Vorteil einer Behandlung mit SG. Dies rechtfertigt die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Auch die Auswertung der klinische Nutzenrate sowie der Dauer des Ansprechens zeigen ebenfalls statistisch signifikante Vorteile der Behandlung mit SG. Demnach</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kann ein patientenrelevanter Nutzen durch die Behandlung mit SG im Vergleich zur zVT erreicht werden, was bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das PFS stellt im Sinne einer Verringerung der Morbidität einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.</p>	
<p>S. I.15, Tabelle 3</p> <p>S. I.56, Tabelle 17</p>	<p>Patientenpopulation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>„e. In die Studie TROPiCS-02 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Zudem umfasst die für die Dossierbewertung relevante Teilpopulation lediglich 5 männliche Patienten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 und auf männliche Patienten übertragen werden können.“</p> <p>Position Gilead Sciences GmbH:</p> <p>In der Nutzenbewertung zu SG stellt das IQWiG korrekt fest, dass nur ein kleiner Teil der in die Studienpopulation der TROPiCS-02 eingeschlossenen Patient/-innen männlich waren. In der primär</p>	<p>Aus der Studienbeschreibung zu TROPiCS-02:</p> <p>Lediglich 1 % der Studienteilnehmer der TROPiCS-02-Studie waren Männer.</p> <p>Aus der Studienbeschreibung zu EVER-132-002:</p> <p>Die Patientinnen und Patienten waren fast ausschließlich weiblich. Lediglich 2 Studienteilnehmer im Kontrollarm waren Männer.</p> <p>Aus der Studienbeschreibung:</p> <p><u>zur Studie TROPiCS-02 und zur Studie EVER-132-002:</u></p> <p>Zum Studieneintritt mussten die Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation waren im SG-Arm 2 der 205 Patient/-innen männlich (1,0%), im TPC-Arm waren es 3 der 213 Patient/-innen (1,4%). Von nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs sind, wie auch von anderen Brustkrebstypen, nur in seltenen Fällen (etwa 1% aller Neuerkrankungen) Männer betroffen [17]. Damit entspricht die in der Studie TROPiCS-02 eingeschlossene Population hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Verteilung der Versorgungsrealität in Deutschland. Die Diagnose- und Therapiemaßnahmen beim Brustkrebs des Mannes entsprechen zudem weitgehend denen bei Frauen [18], weshalb auch die in der Studie TROPiCS-02 eingesetzten Therapien für Männer geeignet sind.</p> <p>In der Studie wurden Patient/-innen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Jedoch ist die Entwicklung von zielgerichteten Therapien für Patient/-innen mit einem ECOG-PS ≥ 2 besonders wichtig. Die Tumorsymptomatik und die zu diesem Zeitpunkt bereits vielfältigen Vortherapien wirken sich auf den Allgemeinzustand der Patient/-innen aus. Insbesondere Patient/-innen mit einem hohen Remissionsdruck, der von ESMO und der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. als viszerale Krise bzw. drohender Organausfall definiert wird und damit</p>	<p>Aus der Aussagesicherheit:</p> <p>Darüber hinaus ergibt sich eine Limitation in der Repräsentativität der Metaanalyse für die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet, da für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS > 1 keine Daten vorliegen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit einem ECOG-PS ≥ 2 assoziiert ist [18, 19], benötigen die effektivsten Therapiemöglichkeiten, weshalb insbesondere diese Patient/-innen von der Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien profitieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
<p>S. I.9, Z. 2–7 S. I.16, Z. 2– S. I.17, Z. 11</p>	<p>Benennung zusätzlicher Therapieoptionen</p> <p>Anmerkung: „Neben den in Tabelle 2 aufgelisteten Therapieoptionen benennt er zusätzlich Trastuzumab-Deruxtecan als Option für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Brustkrebs. Da der pU keine Studie mit Trastuzumab-Deruxtecan als Komparator einschließt, bleibt die Benennung dieses Wirkstoffs als alternative Therapieoption durch den pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.“</p> <p>Position Gilead Sciences GmbH: Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte basierend auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR) positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben, und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Capecitabin <li style="padding-left: 20px;"><i>oder</i> – Eribulin <li style="padding-left: 20px;"><i>oder</i>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>medizinischen Erkenntnisse (Vorgangsnummer 2021-B-134, Niederschrift vom 31. August 2021) [20]. Seitdem wurde Trastuzumab-Deruxtecan zugelassen für erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist [21]. Die Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecan überschneidet sich zum Teil mit der von SG. Beide Therapien sind für Patient/-innen mit metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Der HER2-Status wird durch Immunhistochemie (IHC) bestimmt und wird mit einem Score von 0 bis 3+ eingeteilt. Weist der Tumor einen Score von 0 oder 1+ auf, handelt es sich um einen HER2-negativen Status [22, 23]. Ein IHC-Ergebnis von 3+ wird dem HER2-positiven Subtypen zugeordnet. Kann durch IHC keine eindeutige Aussage über den HER2-Status getroffen werden (IHC 2+), wird die Methode der In-Situ-Hybridisierung (ISH) hinzugezogen. Ein Ergebnis von IHC 2+/ISH- wird schließlich ebenfalls dem HER2-negativen Subtypen zugewiesen [24]. Trastuzumab-Deruxtecan ist für einen HER2-low-Brustkrebs – definiert als IHC 1+ oder 2+/ISH negativ – zugelassen. Die Zielpopulation von SG umfasst zusätzlich zu diesen auch HER2-negative Patient/-innen mit einem ICH-Score von 0. Die Patient/-</p>	<p>– Vinorelbin <i>oder</i> eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>innen, die mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelt werden können, sollen zuvor eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben. Patient/-innen, die mit SG therapiert werden, müssen eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben. Diese systemischen Therapien können sowohl endokrin als auch chemotherapeutisch sein. Somit überlappt die Zielpopulation von SG mit der von Trastuzumab-Deruxtecan bei denjenigen Patient/-innen, die einen HER2-Status von IHC 1+ oder 2+ mit ISH negativem Ergebnis aufweisen und die in der metastasierten Situation als zweite zusätzliche systemische Therapie eine Chemotherapie erhielten.</p> <p>Sowohl Trastuzumab-Deruxtecan als auch SG werden bereits in den aktuellen Leitlinien und den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V. empfohlen [6, 7, 18, 25]. In der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan bei vorbehandelten HER2-low Patient/-innen stellte der G-BA zudem den patientenrelevanten Nutzen der Therapie fest [5], womit Trastuzumab-Deruxtecan den Kriterien des G-BA zur Festlegung der zVT entspricht und daher von der Gilead Sciences GmbH als zusätzliche zVT betrachtet wird.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Erweiterung der zVT für SG im vorliegenden Anwendungsgebiet durch Trastuzumab-Deruxtecan.</p>	
S. I.26	<p>Umsetzung zVT</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Informationen bleibt unklar, inwiefern bei Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der relevanten Teilpopulation eine vorherige Behandlung mit (mindestens) 1 Anthrazyklin erfolgte und wie hoch ggf. der Anteil derjenigen ist, für die diese Therapie nicht geeignet war. Aus den Angaben zur Gesamtpopulation der Studie TROPiCS-02 geht hervor, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (etwa 80 %) eine vorherige Behandlung mit (mindestens) 1 Anthrazyklin erhalten hatte. Da der Anteil ebenjener Patientinnen und Patienten, die in der Gesamtpopulation keine Vortherapie mit Anthrazyklinen erhalten hatten bzw. für die diese nicht geeignet war, relativ gering ist, hat diese beschriebene Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Position Gilead Sciences GmbH:

Bei allen Patient/-innen wurde gemäß Studienprotokoll vor der Randomisierung die Therapieoption bei einer Zuteilung zum Kontrollarm durch den Prüfarzt/die Prüfarztin bestimmt. Die Zuteilung erfolgte leitliniengerecht gemäß der Zulassung in der jeweiligen Region. Eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen war im Studienprotokoll kein Einschlusskriterium.

Bei den in der Studie TROPiCS-02 eingeschlossenen Patient/-innen handelt es sich um Patient/-innen, die schon mehrere Therapielinien erhalten haben. Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapien gelten vor allem bei Patient/-innen mit einem erhöhten Rezidivrisiko als gängige Optionen in der neo-/adjuvanten Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs [18].

Die AGO empfiehlt eine Anthrazyklin oder Taxan Re-Challenge im Anwendungsgebiet von SG nur unter der Voraussetzung, dass Patient/-innen mindestens ein Jahr nach adjuvanter Gabe rezidivfrei sind. Aber gerade für diese Patient/-innen mit einem erhöhten Rezidivrisiko, ist diese Zeit gegebenenfalls kürzer, so dass eine Re-Challenge nicht zum Einsatz kommt. Gemäß der Einschlusskriterien der Studie TROPiCS-02 sollten die Patient/-innen mit zwei bis vier systemischen Chemotherapien vorbehandelt sein, diese schloss mindestens ein Taxan ein. Für Patient/-innen, die diese Taxan-haltige Therapie in einer späteren Therapielinie als in der Neo-/adjuvanz erhielten, war eine Re-Challenge nicht angezeigt. Die Möglichkeiten einer erstmaligen oder auch erneuten Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltigen Chemotherapie sind zu diesem Zeitpunkt also begrenzt.

Es ist daher davon auszugehen, dass bei den Patient/-innen ohne Anthrazyklin-haltige Vorbehandlung diese medizinisch nicht angezeigt gewesen war oder die Patient/-innen dafür ungeeignet waren und die Wirkstoffe Vinorelbin, Eribulin und Capecitabin in der Studie TROPiCS-02 daher gemäß ihrer Zulassung eingesetzt wurden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine nicht zulassungskonforme Behandlung der Patient/-innen im Kontrollarm.

Tabelle 6: Anteil der Patient/-innen, die mit mindestens einem Anthrazyklin vorbehandelt wurden, primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Studie TROPiCS-02

TROPiCS-02	SG N=205	TPC N=213
Patient/-innen, die mit mindestens einem Anthrazyklin vorbehandelt wurden, n (%)		
In jeglichem Setting	159 (77,6)	169 (79,3)
Im neo-/adjuvanten Setting	104 (50,7)	125 (58,7)
Im metastasierten Setting	82 (40,0)	67 (31,5)
Datenschnitt: 01.07.2022 SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes		

Eine genauere Aufschlüsselung nach Wirkstoff befindet sich im Anhang.

Vorgeschlagene Änderung:

keine

S. I.21,
Tabelle
6

Charakterisierung der Studie

Anmerkung:

„f. Angaben aus dem Studienbericht; Angaben zu Patientenzahlen pro Wirkstoff weichen zwischen Modul 4 A und Anhang 4-G des

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dossiers und dem Studienbericht geringfügig ab (betrifft lediglich einzelne Patientinnen und Patienten)</p> <p>[...]</p> <p>n. zusätzlicher Datenschnitt für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben, der der EMA zur Bestätigung vorheriger Ergebnisse vorgelegt wurde und zu dem der pU im Dossier Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt hat“</p> <p>Position Gilead Sciences GmbH:</p> <p>Bei allen Patient/-innen wurde gemäß Studienprotokoll vor der Randomisierung die Therapieoption für den Fall einer Zuteilung zum Kontrollarm durch die Prüferin/den Prüfer festgelegt. In den Analysen dargestellt in Modul 4 A und Anhang 4-G wurde sich auf diese Zahlen bezogen, insbesondere für den Ausschluss der Patient/-innen aus beiden Studienarmen, die zu Gemcitabin zugeteilt wurden. Nach Randomisierung konnte es nach Ermessen der Prüferin/des Prüfers zu einer erneuten Anpassung der TPC kommen, was nur für einzelne Patient/-innen zutraf. Dies erklärt die geringfügigen Abweichungen im Vergleich zum Studienbericht.</p> <p>Der finale OS-Datenschnitt (01. Dezember 2022) wurde gemäß Protokoll mit dem Erreichen von 438 OS-Ereignisse durchgeführt.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Basis der gesamten Studienpopulation war bereits zum Datenschnitt der 2. Interimsanalyse (01. Juli 2022) das OS statistisch signifikant. Der finale OS-Datenschnitt bestätigt die Ergebnisse der vorherigen Datenschnitte für das PFS und das OS. Die aktualisierten Ergebnisse zum finalen OS-Datenschnitt wurden der EMA vorgelegt und werden im EPAR entsprechend berichtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
<p>S. I.28, Tabelle 8 S. I.28, Z. 5–12</p>	<p>Nachbeobachtung</p> <p>Anmerkung: „b. vor Protokoll-Amendment 4 vom 13.03.2020 bis zur Krankheitsprogression unter Folgetherapie; Auswertungen in Modul 4 A des Dossiers umfassen eine Nachbeobachtung von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation“</p> <p>„Sowohl Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch der Endpunkt Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) sollten vor Protokoll-Amendment 4 vom 13.03.2020 über 30 Tage nach Behandlungsende hinaus</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhoben werden (alle 60 Tage bis zur Krankheitsprogression unter Folgetherapie).</p> <p>[...]</p> <p>Eine Begründung dafür, warum die Erhebung dieser Endpunkte ab Protokoll-Amendment 4 lediglich bis zum Behandlungsende (zuzüglich 30 Tage) erfolgen sollte, liefert der pU im Dossier nicht.“</p> <p>Position Gilead Sciences GmbH:</p> <p>Der Behandlungszeitraum beginnt entsprechend der Definition im Protokoll mit dem Zeitpunkt der Randomisierung und endet mit der Visite zum Behandlungsende (EOT-Visite), welche 30 Tage nach der Gabe der letzten Studienmedikation geplant ist. Um mit der Erhebung der unerwünschten Ereignisse übereinzustimmen und dem Behandlungszeitraum zu entsprechen, wurde die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte bis zur EOT-Visite festgelegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>keine</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.33, Tabelle 10	<p>Angaben zum Studienverlauf</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Keine Angaben zur Behandlungsdauer zum Datenschnitt 01.12.2022.</p> <p>Position Gilead Sciences GmbH:</p> <p>Zum finalen Datenschnitt 01.12.2022 lag die Behandlungsdauer bei Patient/-innen des SG-Arms im Median bei 4,0 Monaten. Die Patient/-innen des TPC-Arms wurden im Median 3,4 Monate mit Eribulin, 4,5 Monate mit Capecitabin bzw. 1,2 Monate mit Vinorelbin behandelt. Damit haben sich die Werte im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt im Median nicht verändert. Die Tabelle mit den Werten zur Behandlungsdauer und weiteren Angaben befindet sich im Anhang.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>keine</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. I.34, Z. 14– 18	<p>Angaben zu Folgetherapien</p> <p>Anmerkung:</p> <p>„Zu eingesetzten Folgetherapien legt der pU mit dem Dossier für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor.“</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Angaben zum Einsatz von Folgetherapien bei Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der Studie TROPiCS-02 (darunter z. B. Eribulin, Gemcitabin und Carboplatin) erscheinen für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch grundsätzlich nachvollziehbar.“</p> <p>Position Gilead Sciences GmbH:</p> <p>Die Angaben zum Einsatz von Folgetherapien für die nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 zum Datenschnitt 01.07.2022 befindet sich im Anhang. Eribulin ist mit 32,8% die häufigste Folgetherapie im SG-Arm, gefolgt von Gemcitabin mit 15,9%. Im TPC-Arm sind Gemcitabin, Carboplatin und Cyclophosphamid mit ähnlichen Anteilen zwischen 16,5% und 17% als häufigste Folgetherapie erfasst. Insgesamt sind die Folgetherapien in der Teilpopulation vergleichbar zu den Angaben des CSR in der gesamten Studienpopulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>keine</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.25, Z. 6-10	<p>Behandlung nach Krankheitsprogression</p> <p>Anmerkung:</p> <p>„Die Patientinnen und Patienten konnten nach der 1. Feststellung einer Krankheitsprogression gemäß Version 1.1 der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors (RECIST)-Kriterien weiterbehandelt werden, wenn sie nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers davon profitierten. Angaben zum Anteil solcher Patientinnen und Patienten liegen nicht vor.“</p> <p>Position Gilead Sciences GmbH:</p> <p>Es wurden 26 Patient/-innen (12,7%) im SG-Arm nach Feststellung einer Krankheitsprogression nach Prüfer mit SG weiterbehandelt. Im TPC-Arm wurden 12 Patient/-innen (9,2% bezogen auf n=130 Patient/-innen, die Eribulin erhalten haben) nach Feststellung einer Krankheitsprogression nach Prüfer weiter mit Eribulin behandelt. Keine Patient/-innen, die Capecitabin oder Vinorelbin erhalten haben, wurden nach Feststellung einer Krankheitsprogression nach Prüfer weiter mit der Studienmedikation behandelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>keine</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.39, Z. 4–9	<p>PRO-CTCAE</p> <p>Anmerkung:</p> <p>„Aus den vom pU vorgelegten Dokumenten geht keine detaillierte Begründung für die Auswahl der aus dem PRO-CTCAE System verwendeten 9 symptomatischen UEs hervor. Der pU gibt im Studienprotokoll lediglich an, dass UEs, die ausgewählt wurden, das jeweilige Sicherheitsprofil der in der Studie TROPiCS-02 eingesetzten Wirkstoffe widerspiegeln würden.“</p> <p>Position Gilead Sciences GmbH:</p> <p>In der Studie TROPiCS-02 wurden zusätzlich zu den patientenberichteten Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und der Erhebung von UE die Erhebung von 9 relevanten symptomatischen UE aus dem PRO-CTCAE-System erhoben. Präspezifiziert war die deskriptive Darstellung der Items verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Unterleibsschmerzen, Kurzatmigkeit, Haarausfall und Müdigkeit. Die Auswahl erfolgte anhand des bisher bekannten und berichteten Sicherheitsprofils von SG sowie der Wirkstoffe im TPC-Arm und die Darstellung der Items wurde als ergänzende Analyse zur Sicherheit im Dossier dargestellt. Ein systematischer Ansatz bei der Auswahl der Items wurde im</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Protokoll nicht beschrieben und neben der deskriptiven Analyse keine weitere Auswertung a priori geplant. Daher wurde auf weitere Analysen zu den PRO-CTCAE-Items verzichtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
S. II.16, Z. 1–4	<p>Jahrestherapiekosten</p> <p>Anmerkung: „Für Capecitabin sind die angegebenen Arzneimittelkosten rechnerisch nicht nachvollziehbar und unterschätzt. Da die Jahrestherapiekosten von Capecitabin laut pU ausschließlich aus Arzneimittelkosten bestehen, ist zudem unklar, weshalb seine angegebenen Jahrestherapiekosten von seiner Angabe zu Arzneimittelkosten abweichen.“</p> <p>Position Gilead Sciences GmbH: Die Jahrestherapiekosten für Capecitabin ergeben sich anhand des anfallenden Verbrauchs von 1.250 mg/m² Körperoberfläche (KOF) zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2.500 mg/m² KOF) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause [26]. Die KOF liegt nach Angaben</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Mikrozensus und Berechnung über die Formel nach Dubois und Dubois für eine/n durchschnittliche/n Patientin/Patienten bei 1,77 m². Die Standarddosierung bei einer KOF 1,67-1,78 m² beträgt gemäß der Fachinformation von Capecitabin 2.150 mg pro Gabe [26]. Pro Gabe fallen gemäß Fachinformation je Patient/-in 4 Tabletten à 500 mg und 1 Tablette à 150 mg, jeweils zweimal an 243,6 Behandlungstagen pro Jahr an. Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, weshalb sich die Jahrestherapiekosten nur aus den Therapiekosten ergeben.</p> <p>Eine Packung CAPECITABIN HEXAL 500 mg mit 120 Filmtabletten hatte zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung (Stand der Lauer-Taxe 01.07.2023) 151,81 € bzw. nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 138,69 € gekostet. Eine Packung CAPECITABIN HEXAL 150 mg mit 120 Filmtabletten hatte einen Preis von 54,11 € bzw. 48,72 € nach Abzug der Rabatte. Demnach ergibt sich ein Preis pro Tablette à 500 mg von 1,15575 € und pro Tablette à 150 mg von 0,406 €. Pro Gabe ergibt sich somit ein Preis von 5,029 € bzw. pro Behandlungstag von 10,058 €. Bei 243,6 Behandlungstagen pro Jahr entstehen somit Jahrestherapiekosten pro Patient/-in von rund 2.450,13 €.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für Capecitabin pro Patient/-in (Stand Lauer-Taxe: 01. Juli. 2023)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (zu bewerten des Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs therapie)</th> <th>Bezeichnung der Population bzw. Patienten gruppe</th> <th>Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €</th> <th>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €</th> <th>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Capecitabin</td> <td>Gesamte Zielpopulation von SG</td> <td>2.450,13 €</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>2.450,13 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der korrigierten Jahrestherapiekosten für Capecitabin.</p>	Bezeichnung der Therapie (zu bewerten des Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Capecitabin	Gesamte Zielpopulation von SG	2.450,13 €	–	–	2.450,13 €	
Bezeichnung der Therapie (zu bewerten des Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro									
Capecitabin	Gesamte Zielpopulation von SG	2.450,13 €	–	–	2.450,13 €									

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

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2023.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf. [Zugriff am: 04.12.2023]
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Projekt A23-86, Version 1.0, Stand 13.11.2023, IQWiG-Berichte Nr. 1674. 2023.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Projekt: A23-07, Version: 1.0, Stand: 26.04.2023, IQWiG-Berichte Nr. 1547. 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt). 2023.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 4.2023. 2023.
7. Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A, Harbeck N, Criscitiello C, Trapani D, group obotCPGa. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. v1.1 – May 2023. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>. [Zugriff am: 04.12.2023]
8. Fasching PA, Michel L, Reinisch M, Weslau M. Sacituzumab govitecan beim metastasierten TNBC und HR+/HER2- mBC – Therapiemanagement und erste Erfahrungen aus der klinischen Praxis Oncology research and treatment. 2023;46(12).
9. Reinisch M, Bruzas S, Spoenlein J, Shenoy S, Traut A, Harrach H, et al. Safety and effectiveness of sacituzumab govitecan in patients with metastatic triple-negative breast cancer in real-world settings: first observations from an interdisciplinary breast cancer centre in Germany. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231200454.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g->

[ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf/vie w.](#) [Zugriff am: 04.12.2023]

11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 04.12.2023]
12. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 04.12.2023]
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 04.12.2023]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Ribociclib. 2018.
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf. [Zugriff am: 04.12.2023]
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 04.12.2023]
17. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021.
18. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission ‚Mamma‘. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2023. 1D. 2023. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/AGO_2023D_Gesamtdatei.pdf. [Zugriff am: 04.12.2023]
19. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-134 Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des metastasierten HR-positiven, HER2-negativen, vorbehandelten Mammakarzinoms. 2021.

21. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Trastuzumab-Deruxtecan). Stand: Januar 2023.
22. American Cancer Society. Breast Cancer HER2 Status. 2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-her2-status.html>. [Zugriff am: 04.12.2023]
23. Miladinović M, Vučković L, Klisic A. Comparison of Dako HercepTest and Ventana PATHWAY anti-HER2 (4B5) tests and their correlation with silver in situ hybridization in lung adenocarcinoma. Open Med (Wars). 2021;16(1):1503-12.
24. American Cancer Society. Understanding a Breast Cancer Diagnosis 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis.html>. [Zugriff am: 04.12.2023]
25. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer Annals of Oncology. 2021;32(12):1475-95.
26. Hexal AG. Fachinformation Capecitabin Hexal® Filmtabletten 150/500 mg. Stand: Februar 2021.

Anhang: Weitere Ergebnisse zu Sacituzumab govitecan

Unterlagen zur Studie TROPiCS-02

Gilead Sciences, Inc.
Study IBMU-132-09

Table 15.1.5.2: Prior Systemic Anticancer Therapy by Preferred Drug name
ITT Population
Excluding Participants Pre-selected to Gemcitabine

Preferred Drug Name	SG (N = 205)	TPC (N = 213)	Total (N = 418)
Subjects with Any Prior Anti-cancer Therapy, n (%)	205 (100.0%)	213 (100.0%)	418 (100.0%)
Palbociclib	176 (85.9%)	175 (82.2%)	351 (84.0%)
Fulvestrant	175 (85.4%)	174 (81.7%)	349 (83.5%)
Capsitabine	164 (80.0%)	179 (84.0%)	343 (82.1%)
Paclitaxel	167 (81.5%)	166 (77.9%)	333 (79.7%)
Letrozole	144 (70.2%)	168 (78.9%)	312 (74.6%)
Cyclophosphamide	151 (73.7%)	160 (75.1%)	311 (74.4%)
Tamoxifen	120 (58.5%)	129 (60.6%)	249 (59.6%)
Exemestane	109 (53.2%)	98 (46.0%)	207 (49.5%)
Docetaxel	79 (38.5%)	95 (44.6%)	174 (41.6%)
Everolimus	88 (42.9%)	85 (39.9%)	173 (41.4%)
Doxorubicin	89 (43.4%)	79 (37.1%)	168 (40.2%)
Epirubicin	57 (27.8%)	76 (35.7%)	133 (31.8%)
Anastrozole	61 (29.8%)	49 (23.0%)	110 (26.3%)
Fluorouracil	47 (22.9%)	59 (27.7%)	106 (25.4%)
Eribulin	53 (25.9%)	49 (23.0%)	102 (24.4%)
Bevacizumab	40 (19.5%)	33 (15.5%)	73 (17.5%)
Gemcitabine	30 (14.6%)	34 (16.0%)	64 (15.3%)
Carboplatin	27 (13.2%)	33 (15.5%)	60 (14.4%)
Abemaciclib	22 (10.7%)	34 (16.0%)	56 (13.4%)
Ribociclib	19 (9.3%)	21 (9.9%)	40 (9.6%)
Alpelisib	16 (7.8%)	20 (9.4%)	36 (8.6%)
Denosumab	18 (8.8%)	15 (7.0%)	33 (7.9%)
Vinorelbine	17 (8.3%)	15 (7.0%)	32 (7.7%)
Paclitaxel Nanoparticle Albumin-Bound	12 (5.9%)	19 (8.9%)	31 (7.4%)
Goserelin Acetate	16 (7.8%)	12 (5.6%)	28 (6.7%)
Goserelin	14 (6.8%)	12 (5.6%)	26 (6.2%)
Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride	15 (7.3%)	11 (5.2%)	26 (6.2%)

The denominator is the number of patients in the ITT Population excluding participants assigned to Gemcitabine before randomised for each treatment group.

Subjects were counted only once for each preferred drug name.

WHO Drug Dictionary (Version BHAR22) was used for coding.

Data Extracted: 28FEB2022, Data Cut Date 1 (PFS FA/OS IA1): 03JAN2022, Data Extracted: 09AUG2022, Data Cut Date 2 (SUR/OS IA2): 01JUL2022

Source: .../germandossier/jan2023/prog/t-prior-ac-pt-exg.sas v9.4 Output file: t-prior-ac-pt-exg.pdf 28FEB2023:11:13

Page 1 of 5

Unterlagen zur Studie EVER-132-002

Gilead Sciences, Inc.
Study EVER-132-002

Table 16.1.1.1: Participant Disposition
Screened Population
Excluding Participants Pre-selected to Gemcitabine

	SG n (%)	TFC n (%)	Total n (%)
Subjects Screened			469
Subjects Randomised (ITT Population)	160	155	315
Subjects Randomised but not Treated	0	0	0
Received at Least One Dose of Study Treatment (Safety Population)	159	156	315
Treatment Status			
Continuing on Treatment	10 (6.3%)	11 (7.1%)	21 (6.7%)
Discontinued from Study Treatment	150 (93.8%)	144 (92.9%)	294 (93.3%)
Primary Reason for Discontinuing Treatment			
RECIST v1.1-defined Progressive Disease	128 (80.0%)	117 (75.5%)	245 (77.8%)
Patient Non-compliance/Protocol Violation	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Death	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (1.3%)
Patient Withdrew Consent	13 (8.1%)	12 (7.7%)	25 (7.9%)
Adverse Event	6 (3.8%)	5 (3.2%)	11 (3.5%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Other (Clinical Deterioration/Pregnancy/Administrative Problems)	2 (1.3%)	6 (3.9%)	8 (2.5%)
Number of Subjects Continuing on Study	92 (57.5%)	65 (41.9%)	157 (49.8%)
Number of Subjects who Discontinued from Study	68 (42.5%)	90 (58.1%)	158 (50.2%)
Primary Reason for Discontinuing from Study			
Completion of Planned Follow-up and Observation Period	0	0	0
Death	64 (40.0%)	85 (54.8%)	149 (47.3%)
Withdrawal by Subject	3 (1.9%)	3 (1.9%)	6 (1.9%)
Lost to Follow-up	1 (0.6%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Other	0	0	0

Subjects in this table are grouped according to the treatment to which they were randomised except for the summary of Safety Population. Subjects in the Safety Population are grouped according to the actual treatment received. The actual treatment received will differ from the randomised treatment only when the actual treatment differs from randomised treatment for the entire treatment duration. The denominator is the number of patients in the ITT Population excluding those assigned to Gemcitabine before randomised for each treatment group.

Data Extracted: 16AUG2023. Data Cut Date: 30APR2023.

Source: .../germandossier/nov2023/prog/t-disp-exg.sas v9.4 Output file: t-disp-exg.pdf 28NOV2023: 0:02

Page 1 of 1

Unterlagen zur Meta-Analyse der Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002

Table 1: Overall Survival (OS) - Unadjusted One-Step Model (Using the Recommended Stratification Factors)

	SG (N = 284)	TPC (N = 295)	Treatment Comparison
Subjects with Events [n (%)]	193 (68.0%)	219 (76.8%)	
Subjects without Events (Censored) [n (%)]	91 (32.0%)	66 (23.2%)	
TROPiCS-02			
Subjects with Events [n (%)]	165 (80.5%)	176 (82.6%)	
Subjects without Events (Censored) [n (%)]	40 (19.5%)	37 (17.4%)	
EVER-132-002			
Subjects with Events [n (%)]	28 (35.4%)	43 (59.7%)	
Subjects without Events (Censored) [n (%)]	51 (64.6%)	29 (40.3%)	
Median OS (95% CI) [a]	15.3 (13.9, 17.5)	11.7 (10.5, 13.1)	
Log-rank P-value (Stratified) [b]			0.0010
Stratified Cox Regression Analysis [b]			
Hazard Ratio (Relative to TPC)			0.760
95% CI for Hazard Ratio			(0.626, 0.923)
p-value			0.0057
P-value (stratified) [b]			
TROPiCS-02 vs. EVER-132-002			0.0190
Kaplan-Meier Estimate of OS Rate (%) (95% CI) [c]			
At 6 Months	86.1 (81.4, 89.6)	78.2 (72.9, 82.6)	
At 9 Months	77.1 (71.6, 81.6)	65.7 (59.8, 71.0)	
At 12 Months	64.4 (58.3, 69.8)	48.7 (42.6, 54.5)	

OS is defined as the number of months (30.4375 days) from date of randomization to the date of death from any cause. Patients without documentation of death are censored on the date they were last known to be alive.

[a] Median OS is from Kaplan-Meier estimate.

[b] Stratified log-rank test and stratified Cox regression adjusted for stratification factors (IXRS): prior chemotherapy regimens for treatment of metastatic disease (two vs. three/four lines), and visceral metastasis (Y/N), treatment and study (TROPiCS-02 vs. EVER-132-002) are included as covariates.

[c] OS rate is the proportion of participants alive.

Final OS data cut is at 01Dec2022 for TROPiCS-02 and at 30April2023 for EVER-132-002

**5.2 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.
(in Zusammenarbeit mit der AG für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)**

Datum	23.11.2023
Stellungnahme zu	Sacituzumab Govitecan A23-86
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A23-86 [1] des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare, aber behandelbare Erkrankung [2]. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität [2].</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die überwiegende Mehrzahl aller Mammakarzinome sind Hormonrezeptor(HR)-positiv und für den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) negativ. Hier sind endokrine und endokrin-basierte Therapien auch im Fall einer Fernmetastasierung therapeutisch erste Wahl [2, 3]. Dennoch wird es bei den meisten Patientinnen früher oder später zu einem progredienten Tumorwachstum unter endokrin-basierten Therapie kommen, so dass, falls keine weiteren etablierten zielgerichteten Therapien mehr in Frage kommen, Monochemotherapien wie Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin eingesetzt werden [2–4].</p> <p>Demzufolge sind therapeutische Ziele attraktiv, die einen Einsatz bei möglichst vielen Patientinnen ermöglichen. Das humane Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) ist ein Membran-Glykoprotein, welches an der Zellproliferation und -motilität beteiligt ist und häufig in epithelialen Tumoren überexprimiert wird. Sacituzumab Govitecan ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) der dritten Generation, bestehend aus einem monoklonalen Anti-Trop-2-Antikörper (hRS7), einem</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hydrolysierbaren Linker und einem Zytostatikum (SN38), das die Topoisomerase 1 hemmt [5]. SG hatte in frühen Studien bei mehrfach vorbehandelten, metastasierten triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC) beeindruckende Ergebnisse mit Ansprechraten von 33,3% und einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 5,5 Monaten sowie einem Gesamtüberleben (OS) von 13,0 Monaten erreicht [6]. Darauf aufbauend wurde in der Phase-III-Studie ASCENT bei vorbehandeltem TNBC Sacituzumab Govitecan mit einer Therapie nach Wahl des Therapeuten (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin) verglichen [7]. In dieser randomisierten Phase-III Studie war Sacituzumab Govitecan der Vergleichstherapie nach Wahl des Behandlers statistisch signifikant und klinisch relevant in allen Endpunkten überlegen.</p> <p>Nach diesen ermutigenden Ergebnissen beim TNBC verglichen Rugo et al. in einer Phase-III-Studie Sacituzumab Govitecan mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Eribulin, Vinorelbin, Capecitabin oder Gemcitabin) bei endokrin-resistentem und</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chemotherapeutisch vorbehandeltem fortgeschrittenem HR+/HER2- Mammakarzinom [8, 9].</p> <p>Das begrüßenswerte Ziel des vorliegenden IQWiG Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG nennt als Ziel die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan bei Patientinnen mit fortgeschrittenem und vorbehandeltem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A23-86) [1].</i></p> <p><i>Das IQWiG akzeptiert die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie.</i></p> <p>Der pU wählt aus den vom G-BA festgelegten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin aus. Neben den in Tabelle 2 aufgelisteten Therapieoptionen benennt er zusätzlich Trastuzumab-Deruxtecan als Option für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-low-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Brustkrebs. Da der pU keine Studie mit Trastuzumab-Deruxtecan als Komparator einschließt, bleibt die Benennung dieses Wirkstoffs als alternative Therapieoption durch den pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.</p> <p>Die vom IQWiG genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (Eribulin oder Capecitabin oder Vinorelbin) werden explizit auch in internationalen und nationalen Leitlinien und Empfehlungen aufgeführt [2–4]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer:

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Keine, wir begrüßen die gewählte Fragestellung und die vom IQWiG genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>2) Studienpool und Studiendesign</p> <p><i>Das IQWiG verwendet die randomisierte TROPiCS-02-Studie zur Beurteilung eines Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p>Studienpool und Studiendesign</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan wird die Studie TROPiCS-02 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT, in der Sacituzumab govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms bei Erwachsenen, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, liegen aus einer Metaanalyse zur relevanten Teilpopulation Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, offenen Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002. Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits mindestens 1 endokrin-basierte Therapie, mindestens 1 Therapie mit Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren und mindestens 1 Taxan-haltige Therapie sowie 2 bis 4 Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium erhalten haben. Eine (neo)adjuvante Chemotherapie wurde dabei als 1 der vorangegangenen Chemotherapie-Regime gezählt, wenn sich bei den Patientinnen und Patienten eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt hatte. Zum Studieneintritt mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Insgesamt wurden 543 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Sacituzumab govitecan (N = 272) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 271) randomisiert. Dabei musste jeweils vor der Randomisierung die Entscheidung getroffen werden, mit welcher der zur Auswahl stehenden Therapieoptionen die Patientin bzw. der Patient im Fall einer Zuteilung in den Kontrollarm behandelt werden sollte. Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Nutzenbewertung ist daher die Teilpopulation der 205 vs. 213 Patientinnen und Patienten relevant, für die Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als der zu</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde. Die Behandlung mit Sacituzumab govitecan und Eribulin entspricht in der Studie TROPiCS-02 den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die Behandlung mit Capecitabin und Vinorelbin erfolgte weitgehend gemäß der jeweiligen Fachinformation. Die Gabe der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, zum Rückzug der Einwilligungserklärung, bis zum Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers oder bis zum Studienende erfolgen. Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Relevante Teilpopulation der Studie TROPiCS-02</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt) festgelegt (siehe Tabelle 2). In der Studie TROPiCS-02 standen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe die folgenden Monotherapien zur Auswahl: Capecitabin, Eribulin,</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vinorelbin und Gemcitabin. Gemcitabin ist nicht Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und als Monotherapie für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Der pU legt daher mit dem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 vor, die im Interventions- und Kontrollarm jeweils nur die Patientinnen und Patienten umfasst, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als entsprechende Therapieoption festgelegt worden war. Das Vorgehen des pU zur Bildung der Teilpopulation ist sachgerecht; die vom pU gebildete Teilpopulation wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Datenschnitte</p> <p>Der pU stellt im Dossier Ergebnisse zu 2 Datenschnitten dar (01.07.2022: Auswertungen für alle Endpunkte; 01.12.2022: Auswertung ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben primär der Datenschnitt vom 01.12.2022 herangezogen, für alle weiteren Endpunkte der Datenschnitt vom 01.07.2022.</p> <p>Die randomisierte Phase-III-Studie TROPiCS-02 bestätigte die klinische Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan bei</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, inkurablern HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden in einem 1:1 Verhältnis entweder in den experimentellen Arm (Sacituzumab Govitecan) oder in den Standardarm nach Wahl des Behandlers (Eribulin oder Capecitabin oder Vinorelbin oder Gemcitabin) randomisiert [8]. Insgesamt wurden 543 Patienten nach dem Zufallsprinzip für die Behandlung mit Sacituzumab Govitecan (272 Patienten) oder einer Chemotherapie (271 Patienten) zugeteilt. Alle Patienten hatten zuvor Taxane, zumindest eine endokrine Therapielinie sowie CDK4/6i erhalten [8]. Im Median waren drei Chemotherapielinien bei fortgeschrittener Erkrankung durchgeführt worden. Der primäre Endpunkt wurde mit einer 34%igen Verringerung des Risikos eines Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes erreicht</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Hazard Ratio [HR] 0,66; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,53-0,83; P = 0,0003). Das mediane PFS betrug 5,5 Monate mit SG und 4,0 Monate mit Chemotherapie. Die wichtigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse von Grad \geq 3 (Sacituzumab Govitecan vs. Chemotherapie) waren Neutropenie (51% vs. 38%) und Durchfall (9% vs. 1%). Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass Sacituzumab Govitecan einen statistisch signifikanten PFS-Vorteil mit einem überschaubaren Sicherheitsprofil bei Patientinnen mit stark vorbehandeltem, endokrinresistentem HR+/HER2-fortgeschrittenem Brustkrebs und begrenzten Behandlungsmöglichkeiten hat. In einer aktuell publizierten Auswertung der TROPiCS-02-Studie zeigte sich, dass das OS durch Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur Chemotherapie signifikant verbessert wurde (14,4 Monate vs. 11,2 Monate; HR</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>0,79; 95% CI 0,65-0,96; P = 0,020) [9]. Dieser Überlebensvorteil war in allen Untergruppen mit Trop-2-Expressionsniveau konsistent. Die Gesamtsprechrate (ORR) wurde durch Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur Chemotherapie signifikant verbessert (Odds Ratio 1,63 [95 % CI 1,03-2,56]; P = 0,035), ebenso wie die Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität (4,3 Monate vs. 3,0 Monate; HR 0-75; 95 % CI 0,61-0,92; P = 0,0059) und der Müdigkeit (2,2 Monate vs. 1,4 Monate; HR 0,73; 95 % CI 0,60-0,89]; P = 0,0021).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine, wir begrüßen die Berücksichtigung der TROPiCS-02-Studie.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 3) Verzerrungspotential <i>Das IQWiG sieht ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotential sowie ein niedriges Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird allerdings für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualitätsowie unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft.</i></p> <p>Verzerrungspotenzial</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TROPiCS-02 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten, aufgrund unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen</p>	<p><u>Zur Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 auf Basis von zwei randomisierten, offenen, noch laufenden und direktvergleichenden Phase-III-Studien.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene und auf Endpunktebene für das Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.</p> <p>Bewertungsrelevante Unsicherheiten ergeben sich für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten und aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.</p> <p>Darüber hinaus ergibt sich eine Limitation in der Repräsentativität der Metaanalyse für die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet, da für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS > 1 keine Daten vorliegen.</p> <p>Diese Unsicherheiten rechtfertigen, dass die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung, die bei Vorliegen von zwei randomisierten und direktvergleichenden Phase-III-Studien in die Kategorie „Beleg“ eingestuft werden könnte, herabgestuft wird, insbesondere vor dem Hintergrund der Bedeutung der Ergebnisse der Lebensqualität</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung in den Studienarmen als hoch eingestuft. Für die nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse darüber hinaus aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung erhöht. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) liegen keine geeigneten Daten vor, sodass eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt.</p> <p>Die vom IQWiG Bewertung kann aufgrund der durch das IQWiG gegebenen Begründungen wie fehlende Verblindung nachvollzogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	<p>für den Zusatznutzen in der aktuellen Behandlungssituation. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>4) Ergebnisse</p> <p>- Mortalität</p> <p><i>Das IQWiG sieht zum vorgelegten Datenschnitt keinen statistisch signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben für Sacituzumab Govitecan und daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p>Mortalität</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den Auswertungen zu beiden Datenschnitten jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	<p>Zur Mortalität</p> <p>Das Gesamtüberleben war in beiden Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin.</p> <p>”</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der aktuellen Publikation der TROPiCS-02-Studie verlängerte Sacituzumab Govitecan in der Intention-to-treat(ITT)-Population statistisch signifikant und klinisch relevant das mediane Gesamtüberleben auf 14,4 Monate verglichen mit 11,2 Monaten mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers (HR 0,79; 95% CI 0,65-0,96; P = 0,020) [9].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Daher können wir nicht nachvollziehen, dass das IQWiG den aktuell publizierten statistisch signifikanten Vorteil von Sacituzumab Govitecan nicht berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Morbidität <p><i>Das IQWiG sieht durch eine höhere Rate an Diarrhö, gastrointestinale Toxizität, Neutropenie (jeweils schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie schweren unerwünschten Ereignissen (SUEs) einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Demgegenüber zeigen sich für die Endpunkte Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion) und Fatigue Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden bzw. einen Zusatznutzen von</i></p>	<p>Zur Symptomatik:</p> <p>Die Symptomatik wurde sowohl in der TROPiCS-02- als auch in der EVER-132-002-Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte Appetitverlust, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Bezüglich der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin. Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse insbesondere zu den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö bestehen vor dem Hintergrund einer möglichen Doppelerfassung dieser</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</i></p> <p>Morbidität</p> <p>Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30])</p> <p><i>Fatigue</i></p> <p>Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p><i>Diarrhö</i></p> <p>Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p>	<p>Ereignisse sowohl bei Morbiditätsendpunkten als auch bei Sicherheitsendpunkten Unsicherheiten.</p> <p>Zum Gesundheitszustand:</p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in beiden Studien mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ definiert als Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert vor.</p> <p>Für diese Auswertung konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin identifiziert werden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität überwiegen die positiven Effekte, so dass hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wird.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Dyspnoe und Schlaflosigkeit</i></p> <p>Für die Endpunkte Dyspnoe und Schlaflosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen allerdings nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust und Verstopfung</i></p> <p>Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Hinsichtlich der Morbidität wurden in der Metaanalyse die Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30 und der allgemeine Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D patientenberichtet erhoben. Im Ergebnis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin für den allgemeinen Gesundheitszustand. Bezüglich der Symptomatik zeigen sich mehr positive als negative Effekte. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität überwiegen die positiven Effekte, so dass hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wird.</p> <p>Zur Lebensqualität:</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien mittels der Funktionskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Abnahme des</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <p>Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p><i>Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion</i></p> <p>Für die Endpunkte Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Nebenwirkungen</p>	<p>Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>Für den Endpunkt soziale Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.</p> <p>Insgesamt liegen in Bezug auf die Lebensqualität ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan vor.</p> <p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aussagen zur Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen Therapiesituation einen besonders hohen Stellenwert.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Schwere UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p><i>SUEs und Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p><i>PRO-CTCAE</i></p> <p>Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p>	<p>Zu den Nebenwirkungen:</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In beiden Studien traten in allen Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen</i></p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich im Detail sowohl Vor- als auch Nachteile.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Spezifische UEs</p> <p><i>Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p><i>Gastrointestinale Toxizität (schwere UEs), Neutropenie (schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität (schwere UEs), Neutropenie (schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von</p>	<p>Bezüglich des Endpunkts Hand-Fuß-Syndrom (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin.</p> <p>Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität (schwere UEs) und Neutropenie (schwere UEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zum Kontrollarm vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin insgesamt ein Nachteil feststellen.</p> <p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin ein Nachteil bei den schweren UE feststellen, sowie im Detail Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE. In der Gesamtschau der Nebenwirkungsendpunkte überwiegen die negativen Effekte von Sacituzumab Govitecan.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <p>Wir können den Unterschied bei Diarrhö, gastrointestinaler Toxizität und Neutropenie nachvollziehen. Dennoch handelt es sich hierbei um transiente Nebenwirkungen vornehmlich Grad 1-2, die sich mit supportiver Therapie effektiv behandeln bzw. vorbeugen lassen [10]. Demgegenüber stehen eine verringerte Rate an Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit, signifikante Vorteile bezüglich Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) sowie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Letztlich finden sich bei der Morbidität sowohl Vorteile als auch Nachteile für Sacituzumab verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wobei die Vorteile überwiegen.	
	Anmerkung: 5) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen <i>Das IQWiG sieht sowohl positive als auch negative Effekte von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wobei die negativen Effekte die positiven Effekte in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht vollständig infrage stellen. Insgesamt</i>	Zur Gesamtbewertung: In der Gesamtschau wird für Sacituzumab Govitecan eine deutliche und konsistente Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, insbesondere vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten, welche sich im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in einer späten, palliativen Behandlungssituation befinden. Zudem zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und in der Morbidität. Demgegenüber stehen Nachteile bei den Nebenwirkungen. Im Ergebnis wird für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>konstatiert das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, jedoch lediglich für den verkürzten Beobachtungszeitraum. In den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und (nicht) schwerwiegende / (nicht) schwere Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ausschließlich positive Effekte mit geringem oder</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beträchtlichem Ausmaß. Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht vollständig infrage.</p> <p>Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>Die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Sacituzumab Govitecan bei dem schwierig zu behandelten Kollektiv von ausgedehnt systemisch vortherapierten Patientinnen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom beträgt 14,4 Monate verglichen mit 11,2 Monaten mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers (HR 0,79; 95% CI 0,65-0,96; P = 0,020). Nach den vom IQWiG im</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Methodenpapier definierten Kriterien zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts liegt hier die obere Grenze des Konfidenzintervalls (0.96) innerhalb des Schwellenwerts für einen geringen Zusatznutzen [11]. Damit liegt eine mehr als geringfügige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens bei einer Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Wir teilen daher die in Tabelle 3 der Dossierbewertung A23-86 dargestellten Einschätzung des IQWiG und sehen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur schließen wir uns der Beurteilung des IQWiG an und plädieren auf einen geringen Zusatznutzen für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023) Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG
2. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al (2020) 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31(12):1623–1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
3. Thill M, Kolberg-Liedtke C, Albert U-S et al (2023) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023. *Breast Care (Basel)* 18(4):306–315. doi:10.1159/000531579
4. (2021) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 - Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Zugegriffen: 18. November 2023
5. Pavone G, Motta L, Martorana F, Motta G, Vigneri P (2021) A New Kid on the Block: Sacituzumab Govitecan for the Treatment of Breast Cancer and Other Solid Tumors. *Molecules* 26(23). doi:10.3390/molecules26237294
6. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, O'Shaughnessy J, Moroos RL, Santin AD, Abramson VG, Shah NC, Rugo HS, Goldenberg DM, Sweidan AM, Iannone R, Washkowitz S, Sharkey RM, Wegener WA, Kalinsky K (2019) Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 380(8):741–751. doi:10.1056/NEJMoa1814213
7. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Sardesai SD, Kalinsky K, Zelnak AB, Weaver R, Traina T, Dalenc F, Aftimos P, Lynce F, Diab S, Cortés J, O'Shaughnessy J, Diéras V, Ferrario C, Schmid P, Carey LA, Gianni L, Piccart MJ, Loibl S, Goldenberg DM, Hong Q, Olivo MS, Itri LM, Rugo HS (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 384(16):1529–1541. doi:10.1056/NEJMoa2028485

8. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Pardo PG, Jhaveri KL, Delaney R, Fu O, Lin L, Verret W, Tolaney SM (2022) Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 40(29):3365–3376. doi:10.1200/JCO.22.01002
9. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Gómez Pardo P, Jhaveri KL, Delaney R, Valdez T, Wang H, Motwani M, Yoon OK, Verret W, Tolaney SM (2023) Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 402(10411):1423–1433. doi:10.1016/S0140-6736(23)01245-X
10. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>. Zugegriffen: 27. Februar 2022
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023) Allgemeine Methoden. Version 7.0, 7. Aufl. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

5.3 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	04.12.2023
Stellungnahme zu	Sacituzumab govitecan/Trodelvy® Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Nichtberücksichtigung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer leitet den Zusatznutzen für Sacituzumab govitecan (SG) aus der Studie TROPICS-02 ab. TROPICS-02 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 3-Studie. Sie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von SG mit einer Therapie nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice, TPC) unter der Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder Gemcitabin bei erwachsenen Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine CDK4/6-Inhibitor-Therapie, eine Endokrin-basierte Therapie, ein Taxan und zwei bis vier Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt in der primär nutzenbewertungsrelevanten Population gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Therapie nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice (TPC)) unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.(1)</p>	<p>Zur Morbidität:</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in beiden Studien der primäre Endpunkt und operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1- Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position der Roche Pharma AG:</p> <p>Roche ist, übereinstimmend mit den Fachgesellschaften und den Zulassungsbehörden sowie einiger HTA-Behörden von der Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreien Überleben (PFS) überzeugt:</p> <p><i>Sicht der medizinischen Fachgesellschaften</i></p> <p>Die medizinischen Fachgesellschaften gehen von der Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ (PFS) operationalisiert über die RECIST-Kriterien (RECIST v1.1) aus, v.a. weil dieses Vorgehen der gängigen klinischen Praxis entspricht. Einen Progress der Erkrankung allein auf Basis der Krankheitssymptomatik festzustellen, würde gerade bei Patient/-innen mit Brustkrebs zu einer nicht vertretbaren Verzögerung der Diagnose und des damit erforderlichen Therapiewechsels führen, mit möglicherweise gravierenden Auswirkungen für die Patient/-innen.</p> <p>Das neue Anwendungsgebiet von Sacituzumab govitecan umfasst erwachsene Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben. (2) Diese Patient/-innen befinden sich nach mehreren vorausgegangenen Therapien und erneuter Progression in einer palliativen Therapiesituation, für die derzeit keine kurative Therapiemöglichkeit existiert, d.h. eine Heilung ist nicht mehr zu</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erwarten. In der palliativen Therapie gilt es, eine möglichst langanhaltende Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Erhalt des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patientin zu erzielen. (3)</p> <p>Die Verwendung bildgebender Methoden in der Diagnostik entspricht dabei sowohl den Vorgaben der Zulassungsbehörden (4, 5) wie auch den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien. (6–8) So definiert die S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft Onkologie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ausdrücklich die Bildgebung als Steuerungsmaßnahme einer systemischen Therapie im metastasierten Stadium. (6) Daher wird die robuste Operationalisierung des Endpunktes PFS mittels bildgebender Verfahren und anhand der standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien im vorliegenden Fall als adäquat angesehen.</p> <p>Diese Einschätzung wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften geteilt, die PFS als relevanten Endpunkt betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können. (9–11) Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z. B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen. (12)</p> <p>Wie die DGHO betrachten auch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) und die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) das</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. (6, 8, 13)</p> <p>Die Relevanz eines verlängerten progressionsfreien Überlebens für die Patient/-innen ergibt sich aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. Eine Progression der Erkrankung bei Patient/-innen mit metastasiertem Brustkrebs ist mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert. (14, 15) Die Progression führt zu einer Zunahme der Symptomlast durch die Erkrankung als solche (14) aber auch durch Nebenwirkungen der Folgetherapien. Zusätzlich notwendige therapeutische Maßnahmen in Folge der Krankheitsprogression, wie z.B. weitere Operationen und eine erhöhte Anzahl Kontrolluntersuchungen, stellen eine weitere Belastung für die Patient/-innen dar. Dagegen zeigen Studien bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patient/-innen. (14–17)</p> <p>Die Forderung des G-BA bei Brustkrebs das progressionsfreie Überleben regelhaft über die klinische Symptomatik zu operationalisieren und nicht wie in der Praxis üblich nach RECIST V1.1., um als patientenrelevant akzeptiert zu werden, erscheint unter der, je nach Situation zum Teil langen Symptombefreiheit bzw. dem Vorliegen unspezifischer Symptome bei den Patient/-innen mit Brustkrebs (je nach Metastasen-Lokalisation), als im klinischen Alltag wenig praktikabel. Ein solches Vorgehen könnte einen relevanten Nachteil für die betroffenen Patient/-innen bzgl.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>frühzeitiger Diagnose des Progresses und Initiierung der nach Progress erforderlichen weiteren Therapie bringen und wäre daher aus Roche Sicht ethisch nicht vertretbar.</p> <p><i>Sicht der Zulassungs- und HTA-Behörden</i></p> <p>Neben diesen vorgenannten medizinischen Gründen ist es schwierig nachzuvollziehen, dass die Zulassungsbehörden in Europa und den USA aufgrund der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS) neue onkologische Wirkstoffe erstmalig zulassen und auch EUnetHTA PFS als grundsätzlich patientenrelevant bei metastasierten onkologischen Erkrankungen einordnet, andererseits der G-BA diesen Endpunkt nicht als patientenrelevant anerkennt, solange er wie im Versorgungsalltag bildgebend diagnostiziert wird. (4, 5, 18)</p> <p>Nach der derzeit in Revision befindlichen EMA-Guideline für onkologische Arzneimittel nach Ende der öffentlichen Konsultation im Februar 2021 sollte ausreichend belegt sein, dass der gewählte primäre Endpunkt ein valides und zuverlässiges Maß für den klinischen Nutzen in der durch die Einschlusskriterien beschriebenen Patientenpopulation liefern kann. Dabei wird PFS als primärer Endpunkt bewertet, der in klinischen Überlegenheitsstudien zur Messung des klinischen Nutzens als geeignet angesehen werden kann. „Ein Effekt auf die Verlängerung des PFS in ausreichender Größenordnung und unter der Voraussetzung, dass eine Beeinträchtigung anderer wichtiger Endpunkte ausgeschlossen werden kann, wird an sich als klinisch relevanter Effekt betrachtet, da ein dokumentiertes Fortschreiten der Krankheit im Allgemeinen mit dem späteren Auftreten oder der Verschlechterung von Symptomen, der</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verschlechterung der Lebensqualität und der Notwendigkeit weiterer Behandlungen einhergeht, die im Allgemeinen mit einer geringeren Wirksamkeit und schlechteren Toxizität verbunden sind.”(5)</p> <p>Gemäß der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) sind TTP (Time to Progression) und PFS (Progression-Free Survival) wichtige Endpunkte für die Zulassung von Arzneimitteln. Das PFS ist ggü. dem TTP der bevorzugte regulatorische Endpunkt, da er Todesfälle mit einschließt und daher besser mit dem Gesamtüberleben korreliert. Das PFS kann das Tumorwachstum widerspiegeln und vor der Feststellung eines Überlebensvorteils bewertet werden. Die Bestimmung des PFS wird nicht durch eine nachfolgende Therapie beeinträchtigt. (4) der anhand von PFS gemessene Behandlungseffekt kann einen direkten klinischen Nutzen darstellen, der auf der spezifischen Krankheit, dem Anwendungskontext, dem Ausmaß des Effekts, dem Krankheitsumfeld, der Lokalisation der Metastasen, der verfügbaren Therapie(n), dem Nutzen-Risiko-Verhältnis und den klinischen Folgen einer Verzögerung oder Verhinderung des Fortschreitens in wichtigen Krankheitsbereichen (z.B. Verzögerung neuer Läsionen im Gehirn oder Wirbelsäule) oder der Verzögerung der Verabreichung toxischerer Therapien beruht. Die FDA führt weiter aus, dass es keine Standardkriterien für die Definition der Progression gibt. Es werden eine Vielzahl unterschiedlicher Kriterien verwendet, darunter auch die RECIST-Kriterien. (4)</p> <p>Nach der Guideline der EuneHTA ist in der Onkologie das PFS ein intermediärer Endpunkt, der für sich genommen relevant ist. Die Verwendung des progressionsfreien Überlebens hat bei der adjuvanten</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und bei der metastasierten Therapie nicht die gleiche Wirkung. In der adjuvanten Situation scheint die Verwendung des PFS akzeptabel zu sein; in der metastasierten Situation sollten die Daten zum PFS mit Daten zur Bewertung der Lebensqualität und des Überlebens gekoppelt werden, wobei die Reife der Daten von Fall zu Fall geprüft wird. (18) Verschiedene nationale HTA-Behörden wie u.a. die HAS berücksichtigen PFS in ihren Entscheidungen. (19–22)</p> <p>Eine Akzeptanz der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS erscheint in Anlehnung an die Expertenmeinung der Fachgesellschaften und der Zulassungsbehörden, aber auch im Sinne der Gleichbehandlung der Patienten bei Bewertung des Endpunktes durch die verschiedenen HTA-Behörden und auch unter EU HTA-Gesichtspunkten sinnvoll. Auch innerhalb des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS, allerdings ohne dass bisher die Gesamtaussage zum Zusatznutzen davon berührt wurde. (23, 24)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir möchten den G-BA bitten, seinen Standpunkt zum progressionsfreien Überleben (PFS) auch im Sinne einer Vereinheitlichung der Maßstäbe in unterschiedlichen EU-Ländern zu überdenken.</p>	

Saldierung des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan

Der pharmazeutische Unternehmer hat in der Gesamtschau für Sacituzumab govitecan gegenüber der ZVT einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, eines signifikanten Überlebensvorteils für die gesamte Studienpopulation, einer deutlichen Verlängerung des PFS und einer Verbesserung des Tumoransprechens und der Symptomatik bei einem gleichzeitig gut beherrschbaren Sicherheitsprofil abgeleitet. (1)

Das IQWiG kommt in seiner Bewertung dagegen in der Gesamtschau zu einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ggü. der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). (25)

Position der Roche Pharma AG:

In der Gesamtschau des klinischen Nutzens sollte aus Sicht von Roche die European Society for Medical Oncology (ESMO) Magnitude of Clinical benefit Scale (MCBS) für die palliative Therapiesituation der Patient/-innen mit Progress nach mehreren Vortherapien und einem hohen therapeutischen Bedarf sowie schlechter Prognose herangezogen werden.

Die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.0 (v1.0) wurde im Mai 2015 erstmalig veröffentlicht und stellt ein validiertes und reproduzierbares Instrument zur Bewertung des Ausmaßes des klinischen Nutzens neuer Krebstherapien dar (10, 26, 27). Die ESMO-MCBS stellt ein dynamisches Konzept mit geplanten Überarbeitungen und Aktualisierungen dar. 2017 erfolgte eine Aktualisierung und die Veröffentlichung der Version 1.1 für solide

Zur Gesamtbewertung:

In der Gesamtschau wird für Sacituzumab Govitecan eine deutliche und konsistente Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, insbesondere vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten, welche sich im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in einer späten, palliativen Behandlungssituation befinden. Zudem zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und in der Morbidität. Demgegenüber stehen Nachteile bei den Nebenwirkungen. Im Ergebnis wird für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Tumore. (28) Und seit diesem Jahr gibt es auch eine Version zur Bewertung bei bösartigen hämatologischen Erkrankungen. (29–31)

Die ESMO-MCBS soll sowohl Onkologen dabei unterstützen, ihren Patienten die wahrscheinlichen Vorteile einer bestimmten Behandlung zu erklären, als auch Entscheidungsträgern im öffentlichen Gesundheitswesen dabei helfen, Therapien für die Erstattung zu priorisieren. Es ist derzeit in den ESMO Clinical Practice Guidelines enthalten und wird in vielen Ländern als Teil von Health Technology Assessment (HTA)-Prozessen verwendet. (26) Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO) führt die ESMO-MCBS in Ihren Stellungnahmen auf, so unter anderem auch schon im ersten Verfahren zu Sacituzumab govitecan.(32)

Die Skala berücksichtigt das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben, die molekulare Ansprechrate, die Lebensqualität, die Prognose der Erkrankung sowie die Toxizität. Abhängig vom primären Endpunkt und der kurativen bzw. palliativen Situation gibt es 5 Bewertungsformulare sowie ein Formular zur Bewertung des ESMO-MCBS-Scores mit Anpassungen basierend auf der Lebensqualität für solide Tumoren und 6 Bewertungsformulare für bösartige hämatologische Erkrankungen. (26, 27)

Bei nicht kurativen, palliativen Indikationen ist ein Score von 5 die höchstmögliche Bewertung, wobei auch 4 berücksichtigt werden sollte bei der Überlegung zur beschleunigten Erstattung. Den Scores 4 und 5 wird ein erheblicher Nutzen zugeschrieben. (26)

Die ESMO bewertet in Ihrer MCBS die Evidenz von Sacituzumab govitecan aus der Studie TROPICS-02 mit dem Formulars 2a für die palliative Situation mit dem Agent Score 4. Ausschlaggebend für den

Score 4 war hier neben dem PFS Vorteil von 1,5 Monaten und einer HR von 0,66 (0,53-0,83) der Überlebensvorteil von 3,2 Monaten mit einer HR für das mediane OS von 0,79 (0,65-0,96) (31, 33, 34) Eine Einordnung im Score von 4 und 5 ist im nicht-kurativen, palliativen Setting, wie sie bei der vorliegenden Indikation bei Sacituzumab govitecan vorliegt, als substantieller klinischer Nutzen einzuordnen. Als zweithöchstes erzielbares Ergebnis ist der Score von 4 damit als klinisch bedeutsam anzusehen und übersetzt sich aus Sicht von Roche in einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für diese Einschätzung sprechen auch die bei Sacituzumab govitecan im vorliegenden Verfahren aus der Studie TROPICS-02 in der ITT-Population beobachtete statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS). Auch in der bewertungsrelevanten Population ohne Gemcitabin ist einem positiven OS-Trend mit klarer Trennung der Kaplan-Meier-Kurven zugunsten der Intervention zu sehen. All dies untermauert den beträchtlichen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan für die Patienten in der Zulassungspopulation.(1, 33)

Vorgeschlagene Änderung:

Die ESMO-MCBS ist eine Skala, die von vielen internationalen HTA-Behörden akzeptiert und in der Saldierung zum medizinischen Zusatznutzen genutzt und berücksichtigt wird. Auch die DGHO zieht die ESMO-MCBS in Ihren Stellungnahmen, unter anderem bereits im Rahmen des ersten Verfahrens zu Sacituzumab govitecan heran. Aus Sicht von Roche sollte diese auch in der Gesamtschau des klinischen Nutzens für die palliative Therapiesituation der Patient/-innen mit Progress nach mehreren Vortherapien und einem hohen therapeutischen Bedarf sowie schlechter Prognose, wie sie bei

	<p>Sacituzumab govitecan in diesem Verfahren vorliegt, herangezogen werden.</p>	
--	---	--

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences GmbH. Modul 4a: Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, 2023.
2. Gilead Sciences GmbH. Trodelvy Fachinformation, 2023.
3. Blumenthal et al. Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. *Journal of Clinical Oncology*, 2015.
4. FDA. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, 2018.
5. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products, 2019.
6. DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2021.
7. Cardoso F. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*, 2018.
8. DGHO. Mammakarzinom der Frau: Leitlinie, 2018.
9. DGHO. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO, 2010.
10. Cherny NI. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology*, 2015.
11. Schnipper LE. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *Journal of Clinical Oncology*, 2016.
12. DGHO. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel, 2010.
13. AGO. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, 2023.
14. Walker MS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*, 2011.
15. Müller V. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *The Breast*, 2018.
16. Mehnert A. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*, 2009.

17. Thong MSY. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 2009.
18. eunetha. Guideline Clinical Endpoints, 2013.
19. HAS. IMBRUVICA ibrutinib Chronic lymphocytic leukaemia, 2020.
20. HAS. IBRANCE Synthese palbociclib, 2017.
21. HAS. IBRANCE (palbociclib), inhibiteur de protéine kinase, 2017.
22. HAS. TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 24 July 2013 PERJETA 420 mg, concentrate for solution for infusion, 2013.
23. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie), 2022.
24. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brigatinib (Neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten), 2020.
25. IQWiG. Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom): Nutzenbewertung, 2023.
26. ESMO. MCBS-Factsheet. *ESMO Guidelines*, 2019.
27. Oosting. Methodological and reporting standards for quality-of-life data eligible for European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) credit. *Ann Oncol*, 2023.
28. Cherny NI. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. *Annals of Oncology*; 2017.
29. Kiesewetter B. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for haematological malignancies (ESMO-MCBS:H) version 1.0. *Ann Oncol*, 2023.
30. Kiesewetter B. EHA evaluation of the ESMO— Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 (ESMO-MCBS v1.1) for haematological malignancies. *ESMO Open*, 2020.
31. ESMO. Scorecard scorecard TROPICS ESMO_MCBS, 2023.
32. DGHO. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ), 2022.
33. Rugo HS. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer. *JCO*, 2022.

34. Rugo HS. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*, 2023.

5.4 Stellungnahme BeiGene Germany GmbH

Datum	04. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Sacituzumab govitecan/Trodelvy® IQWiG-Bericht – Nr. 1674 Projekt: A23-86 Version: 1.0 Stand: 13.11.2023 Veröffentlichung: 15.11.2023
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan nach § 35a SGB V (2023-08-15-D-965) als</p> <p>Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, nehmen.</p> <p>Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom beim Mann 	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Mammakarzinom beim Mann</p> <p><u>Nutzenbewertung des IQWiG (1):</u></p> <p><i>„Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein“ (S. 20)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BioGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Studie TROPiCS-02 konnten lediglich 5 männliche Patienten eingeschlossen werden. Aufgrund der geringen Zahl an Männern in der Studie können keine aussagekräftigen statistischen Analysen zu dieser Patientengruppe durchgeführt werden. Dies führt auch das IQWiG bei der Betrachtung der Subgruppenmerkmale für die Studie TROPiCS-02 an und betrachtet das Subgruppenmerkmal Geschlecht für die vorliegende Nutzenbewertung nicht (1).</p> <p>Eine getrennte Betrachtung von Männern und Frauen im Rahmen der Nutzenbewertung kann sinnvoll sein. Im vorliegenden Fall ist dies aber aufgrund der Einschränkungen der verfügbaren Evidenz im Therapiegebiet nicht möglich.</p> <p>Allgemein handelt es sich beim Mammakarzinom von Männern um eine sehr seltene Erkrankung, die im Vergleich zum Mammakarzinom bei Frauen wenig erforscht ist. Da die Empfehlungen zur Behandlung des Mammakarzinoms bei Männern hauptsächlich auf den Erkenntnissen der Behandlung von Frauen basieren, wird im Allgemeinen die Notwendigkeit weiterer, expliziter Forschung für Männer deutlich, um maßgeschneiderte Behandlungsansätze für männliche Patienten zu entwickeln (2).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Online] 2023 [Zugriff: 04.12.2023]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-86>.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF).** S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4. [Online] 2021 [Zugriff: 04.12.2023]. AWMF Registernummer: 032-045OL. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.

5.5 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	05. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (nachfolgend Daiichi Sankyo) nimmt als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Trodelvy® (Sacituzumab govitecan) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Bericht-Nr. 1674) in der folgenden Indikation: Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Einleitung</p> <p>Das IQWiG führt im Kapitel "4.1 Eingeschlossene Endpunkte" das Progressionsfreie Überleben (PFS) nicht als Patienten-relevanten Endpunkt in der Endpunkt-Kategorie Morbidität auf.</p> <p>Anmerkung</p> <p>Daiichi Sankyo folgt dem Vorgehen des IQWiG nicht, dass der Endpunkt progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) als nicht patientenrelevant einzustufen ist und führt dazu folgendes aus:</p>	<p>Zur Morbidität:</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in beiden Studien der primäre Endpunkt und operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Daiichi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung geht für Patient*innen mit einem resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom mit einer Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einher (Gilead Sciences, 2023). Eine Krankheitsprogression hat eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) und die Notwendigkeit weiterer Behandlungen, die im Allgemeinen mit einer geringeren Wirksamkeit und einer erhöhten Toxizität verbunden sind, zur Folge. Eine Verlängerung des PFS ist damit unmittelbar für die Patient*innen relevant. Die Verlängerung des PFS trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Untersuchungen zeigen einen direkten Zusammenhang des PFS mit der HRQoL in onkologischen Indikationen (Thong et al., 2009).</p> <p>Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (European Medicines Agency (EMA), 2017). Diese Einschätzung wird von Vertretern des BfArM geteilt, die die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (Enzmann & Broich, 2013). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1- Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Daiichi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertet in einer Stellungnahme seiner Scientific Advisory Group for Oncology (SAG-O) zur Revision der Anticancer Guideline das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt. Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei. Dies beruht aus Sicht der SAG-O auf der Bedeutung, die eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik sowie der Notwendigkeit von Folgetherapien besitzt, die häufig mit einer Krankheitsprogression korrelieren (European Medicines Agency (EMA), 2012). Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt. Dies unterstreicht den Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter HRQoL. Ein längeres PFS ist für Patient*innen mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert. Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße bewertet (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2019; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2022; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). PFS kann somit in Übereinstimmung mit europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden.</p> <p>Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass PFS einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere in der Versorgung von Patientinnen mit resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom,</p>	

Stellungnehmer: Daiichi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
darstellt. Eine signifikante Verlängerung des PFS ist für die Patientinnen von unmittelbarer Relevanz und sollte somit zur Ableitung des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan herangezogen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Sacituzumab govitecan (Trodelvy®); Gilead Sciences GmbH; Modul 1 „Zusammenfassung der Aussagen im Dossier“; Stand 14.08.2023. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6939/2023_08_14_Modul1_Sacituzumab_govitecan.pdf Verfügbar unter: Zugriff am 23.11.2023]
2. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197.
3. European Medicines Agency (EMA). 2017. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff am 30.11.2023]
4. European Medicines Agency (EMA). 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf [Zugriff am 30.11.2023]
5. Enzmann, H. & Broich, K. 2013. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 107(2), 120-8.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2022. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 in Kraft getreten am 8. November 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf [Zugriff am 30.11.2023]
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Zugriff am 30.11.2023]
8. Thong, M. S., Mols, F., Coebergh, J. W., Roukema, J. A. & van de Poll-Franse, L. V. 2009. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 3(3), 164-73.

5.6 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	06.12.2023
Stellungnahme zu	Sacituzumab govitecan/Trodelvy®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entspricht den Vorgaben des Gesetzgebers nach Novellierung der Arzneimittelnutzenverordnung im Zuge des ALBVVG: So kann eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zVT bestimmt werden sofern diese u.a. „...nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für <i>relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</i>“ [3] In der Festlegung der zVT ist daher der spezifische Bedarf der Patientengruppe(n) im Anwendungsgebiet festzustellen. In Bezug auf die gesamte Patientenpopulation „nachrangig“ erscheinende Therapieoptionen können dann für bestimmte Patientengruppen in fortgeschrittenen Stadien oder nach Ausschöpfung anderer Therapieoptionen, die medizinisch gebotene Therapie darstellen. Dieses Vorgehen wurde für die Nutzenbewertung von Cemiplimab im Zervixkarzinom am 19.10.2023 diskutiert und von der Mehrheit des G-BA angenommen [4]. Daher sollte auch Gemcitabin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT als geeignete Therapieoption für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, in</p>	<p>Zur Studie EVER-132-002: Da Gemcitabin nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, hat der pharmazeutische Unternehmer eine relevante Teilpopulation der Studie EVER-132-002 vorgelegt. Diese Teilpopulation umfasst 160 vs. 155 Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als zu erhaltender Wirkstoff im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm festgelegt wurde.</p> <p>Zur Metaanalyse: Neben den Ergebnissen der Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 liegen für diese Nutzenbewertung die Ergebnisse einer individuellen-Patientendaten(IPD)-Metaanalyse auf Basis der relevanten Teilpopulationen der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 vor.</p> <p>Zur Gesamtbewertung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 186 Tab. 4-78	<p>govitecan mit dem Ausmaß „gering“ [HR [95%-KI]: 0,788 [0,652; 0,952]; p=0,0133] [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD sollte für die Ableitung des Zusatznutzens die gesamte Studienpopulation herangezogen werden, sofern sie eine der Indikation, Krankheitsprogression und Krankheitschwere angemessene, dem allgemeinen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende und somit zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben.</p>	
S. I.36	<p>Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung zu Sacituzumab govitecan den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) nicht als patientenrelevanten Endpunkt [1].</p> <p>Der Endpunkt PFS hat für Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften eine große Relevanz und spiegelt aus medizinischer Sicht die Wirksamkeit einer Therapie wider. Zudem geht das Fortschreiten einer Tumorerkrankung mit einer hohen emotionalen bzw. psychischen Belastung für den Patienten einher, sodass ein progressionsfreies Überleben maßgeblich zur</p>	<p>Zur Morbidität: <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in beiden Studien der primäre Endpunkt und operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 186 Tab. 4-78	<p>emotionalen bzw. psychischen Stabilität eines Patienten beitragen kann. Zudem können Symptome, die durch ein Fortschreiten der Erkrankung hervorgerufen werden, die Lebensqualität der Patient:innen weiter einschränken. Es sollte außerdem beachtet werden, dass mit einer Progression unter Umständen neue Therapiemaßnahmen angezeigt sind, die den Patient:innen weiter belasten können. Aus diesen Gründen ist MSD der Ansicht, dass der Endpunkt PFS in hohem Maße patientenrelevant ist und für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. MSD unterstützt daher die Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers, PFS als Endpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan heranzuziehen [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD ist der Endpunkt PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1- Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.12	<p>Die Herleitung der Patientenpopulation von 2482–8238 Patient:innen im Anwendungsgebiet beruht, wie bereits bei Trastuzumab-Deruxtecan im HER2Low Brustkrebs, auf der Quelle Fietz et al. 2017 [6]. Zentral für die Herleitung ist das Auslesen der Graphik C in Abbildung 6: Dort und im Text wird für 21% der Patient:innen in der vierten Therapielinie angegeben, dass sie eine Chemotherapie erhalten, also in das Anwendungsgebiet von Sacituzumab govitecan fallen (können). Der Wert wird in beiden genannten Dossiers zur Bestimmung der Untergrenze herangezogen. Die weiteren in der Graphik dargestellten Kategorien – „lost to follow up“, „death“ and „potential“ – werden nicht mehr explizit quantifiziert sondern müssen anhand der Balkengröße abgeschätzt werden. Die Kategorie „potential“ wird wie folgt beschrieben: „Those patients marked as “potential” were either still in therapy, had finished a treatment line but not yet started a new one or the observation period was completed“ [6]. Die Anzahl dieser Patient wird gemäß der Graphik auf ca. 30% geschätzt, also auf das Anderthalbfache der als gesichert eine Chemotherapie erhaltenden Patienten. In Bezug auf das Ableiten einer realistischen Patientenanzahl führt die Einbeziehung dieser Kategorie zu einer großen Unsicherheit, da die Obergrenze der Patienten, die eine</p>	<p>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Jedoch ergeben sich folgende Unsicherheiten:</p> <p>Zum einen bleiben die Patientinnen und Patienten mit einem Überleben ab Metastasierung > 3 Jahre unberücksichtigt. Zum anderen ist die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum Erhalt einer Dritt- oder Viertlinientherapie aus der Auswertung des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) auf die vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Ausgangsbasis aufgrund inzwischen abweichender Versorgungssituation sowie aufgrund potenziell abweichender Beobachtungsdauer unklar.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie erhalten (können) infolgedessen bei 21% bis 51% liegt.</p> <p>In beiden Dossiers nicht zur Ableitung der Patientenzahlen herangezogen wurde die Publikation Hartkopf et al. 2018 [7]. Auch diese Publikation dient nicht primär der Ableitung einer Patientenpopulation im Sinne des AMNOG. In Tabelle 2 der Publikation von Hartkopf et al werden die Therapieregime genauer aufgeschlüsselt. Höhere Therapielinien werden nur als 3L+ berichtet und dort haben 37% der Patient:innen im metastasierten Setting mindestens eine Hormontherapie und Chemotherapie erhalten, wie im Label von Sacituzumab govitecan gefordert. Weiterhin hatten 38.2% bis zur 3. Linie ausschließlich Hormontherapien erhalten und 22% ausschließlich Chemotherapien. Inwiefern diese Patientengruppen in das Label von Sacituzumab govitecan fallen können, kann hier nicht abschließend diskutiert werden.</p> <p>Aus Sicht von MSD ist die Ableitung der Patientenpopulation mit großer Unsicherheit behaftet und sollte für den Beschluss präzisiert werden.</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1674 Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 13.11.2023. [2023-08-15 Nutzenbewertung-IQWiG Sacituzumab-Govitecan_D-965.pdf \(g-ba.de\)](#) [letzter Zugriff: 04.12.2023]
2. Gilead Sciences GmbH. Sacituzumab govitecan (Trodelvy®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4A., Stand: 14.08.2023. [2023_08_14 Modul4A Sacituzumab govitecan.pdf \(g-ba.de\)](#) [letzter Zugriff: 04.12.2023]
3. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 6 Zweckmäßige Vergleichstherapie Absatz 2 Satz 3
4. 128. Öffentliche Sitzung des G-BA vom 19.10.2023; [Livestream und Mediathek - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#) [letzter Zugriff: 04.12.2023]
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 4.2023. 2023.
6. Fietz T, Tesch H, Rauh J et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130.
7. Hartkopf AD, Huober J, Volz B et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors – Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42-51.

5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.12.2023
Stellungnahme zu	Sacituzumab govitecan (Trodelvy)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2023 eine Nutzenbewertung zu Sacituzumab govitecan (Trodelvy) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Sacituzumab Govitecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen) fest. Der Hersteller zieht zum Nachweis des Zusatznutzens Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin heran. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, da sich unter anderem Vorteile in den Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit geringem oder beträchtlichem Ausmaß zeigen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	6. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom), Nr. 1674, A23-86, Version 1.0, Stand: 13.11.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Sacituzumab govitecan (SG) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bestehend aus einem gegen das Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) gerichteten monoklonalen Antikörper und dem Topoisomerase-Inhibitor SN-38, welcher das aktive Stoffwechselprodukt des Prodrugs Irinotecan ist. SG bindet an Trop-2-exprimierende Krebszellen und wird in die Zellen internalisiert, woraufhin SN-38 aus einem hydrolysierbaren Linker freigesetzt wird. SN-38 interagiert mit Topoisomerase I und verhindert den Wiederverschluss von durch Topoisomerase I induzierten Einzelstrangbrüchen. Die daraus resultierende Schädigung der DNA führt zur Apoptose und zum Zelltod.</p> <p>SG ist als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit</p> <ul style="list-style-type: none">• nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung <p>Anlage I und</p> <ul style="list-style-type: none">• nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem (HR+), HER2-negativem (HER2-) Mammakarzinom indiziert, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben <p>zugelassen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Indikation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem (HR+), HER2-	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
negativem (HER2-) Mammakarzinom indiziert, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan</p> <table border="1" data-bbox="327 699 1205 1086"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 699 696 740">Indikation</th> <th data-bbox="696 699 1205 740">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 740 696 1086">erwachsene Patientinnen und Patienten^b mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben^c</td> <td data-bbox="696 740 1205 1086"> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabin oder • Eribulin oder • Vinorelbin oder • eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)^d </td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Bei der Festlegung der ZVT ist der G-BA davon ausgegangen, dass:</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabin oder • Eribulin oder • Vinorelbin oder • eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)^d 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabin oder • Eribulin oder • Vinorelbin oder • eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)^d 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • eine (neo)adjuvante Chemotherapie als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt wird, sofern sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt. • die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapie erhalten haben. • für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. • für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt. <p>d. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor-2</p> <p>Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.</p>	
	<p><u>Eingereichte Daten</u></p> <p>Es wurden Daten aus der noch laufenden, multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie der Phase III „TROPiCS-02“ (1), zum Vergleich von SG mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes bei Erwachsenen mit metastasiertem HR+/HER2– Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits mindestens eine endokrin-basierte Therapie, mindestens eine Therapie mit Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren und mindestens eine Taxan-haltige Therapie sowie zwei bis vier Chemotherapie-Regimen im metastasierten Stadium erhalten haben.</p> <p>Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.26	<p>Die 543 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit SG (N = 272) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 271) randomisiert. Zur Auswahl standen die Wirkstoffe Eribulin, Capecitabin, Gemcitabin und Vinorelbin. Allerdings ist Gemcitabin in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen, so dass nur eine Teilpopulation der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.</p> <p>Einschlusskriterium für die TROPICS-02-Studie war außerdem eine Taxan-Vorbehandlung, nicht jedoch eine Anthrazyklin-Vorbehandlung. Laut IQWiG (Dossierbewertung Seite I.26) hatten ca. 20 % der Patientinnen und Patienten vor Studieneintritt kein Anthrazyklin erhalten, ob diese hierfür ungeeignet waren, ist unklar. Das IQWiG sieht dies als Unsicherheit an, aus der sich wegen der geringen Größe der Subgruppe aber keine Konsequenz für das Nutzenbewertungsverfahren ergäbe.</p> <p>Daten zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurden mit dem Instrument EORTC-QLQ-C30, zum Gesundheitszustand mit dem Instrument EQ-5D-VAS erhoben.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial (2).</p> <p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses in Monaten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • SG 14,4 Monate vs. Chemotherapie 11,2 Monate (Hazard ratio [HR] 0,85; p = 0,136) <p>Morbidität</p> <p><u>Symptomatik</u></p> <p>Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für SG für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit, jedoch ein Nachteil für SG im Vergleich zur Chemotherapie für den Endpunkt Diarrhö.</p> <p>Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust und Verstopfung bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Gesundheitszustand</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>HRQoL</u></p> <p>Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von SG im Vergleich zur Chemotherapie.</p> <p>Für die Endpunkte Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>Die UE werden primär unter dem Aspekt „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“ dargestellt. Dieses Vorgehen ist aus klinischer Sicht nicht sachgerecht. Die Zeit bis zum Auftreten einer UE seit Therapiebeginn ist nur interessant, wenn diese zu einem vorzeitigen Therapieabbruch führt oder zu erheblichen zeitlichen und posologischen Verschiebungen der weiteren Therapie führt. Insbesondere deswegen ist dies wichtig, da bekannte akute Nebenwirkungen (z. B. Hand-Fuß-Syndrom unter Capecitabin) automatisch über solch eine zeitliche Bewertung das betreffende Arzneimittel in der statistischen Auswertung benachteiligen. Viel wichtiger ist die kumulative Inzidenz der UE und deren Schweregrad. Diese müssten auch entsprechend statistisch ausgewertet werden.</p> <p>Unter SG traten numerisch mehr schwerwiegende UE, mehr schwere UE (CTCAE Grad 3+), mehr Therapieabbrüche wegen UE, mehr gastrointestinale Toxizität, mehr Neutropenien und mehr Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf.</p> <p>Dagegen traten unter SG im Vergleich zur Chemotherapie weniger Hand-Fuß-Syndrome, weniger Erkrankungen des Nervensystems und weniger Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf.</p> <p>Insgesamt erscheint die Toxizität von SG höher als bei der Chemotherapie.</p> <p>Ein unberücksichtigter Faktor bei den UE ist die Metabolisierung von dem mit dem Antikörper Sacituzumab gekoppelten Topoisomerase-I-Hemmer Govitecan (SN-38). Dieser Wirkstoff wird hauptsächlich</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch die Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase 1 (UGT1A1) metabolisiert. Bei der homozygoten UGT1A1*28-Variante, welche in der deutschen Bevölkerung eine Häufigkeit von ca. 10% hat, ist die Enzymaktivität reduziert und damit das Toxizitätsrisiko erhöht.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Parameter zur HRQoL zeigen insgesamt relevante positive Effekte im SG-Arm. Das tendenziell ungünstigere Nebenwirkungsprofil hebt diese Vorteile nicht auf. Es besteht in der Nutzenbewertungspopulation eine numerische Überlebenszeitverlängerung, das Signifikanzniveau wird allerdings nicht erreicht.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu. Für SG besteht in der vorliegenden Indikation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms bei Erwachsenen, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, liegen aus einer Metaanalyse zur relevanten Teilpopulation Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, offenen Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002. Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinsichtlich der Morbidität wurden in der Metaanalyse die Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30 und der allgemeine Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D patientenberichtet erhoben. Im Ergebnis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin für den allgemeinen Gesundheitszustand. Bezüglich der Symptomatik zeigen sich mehr positive als negative Effekte. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität überwiegen die positiven Effekte, so dass hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wird.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aussagen zur Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen Therapiesituation einen besonders hohen Stellenwert.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin ein Nachteil bei den schweren UE feststellen, sowie im Detail Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE. In der Gesamtschau der Nebenwirkungsendpunkte überwiegen die negativen Effekte von Sacituzumab Govitecan.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Sacituzumab Govitecan eine deutliche und konsistente Verbesserung in der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, insbesondere vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten, welche sich im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in einer späten, palliativen Behandlungssituation befinden. Zudem zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und in der Morbidität. Demgegenüber stehen Nachteile bei den Nebenwirkungen. Im Ergebnis wird für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p>
	<p>Fazit Aus Sicht der AkdÄ besteht für SG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR+/HER2– Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p>	<p>Zur Gesamtbewertung: In der Gesamtschau wird für Sacituzumab Govitecan eine deutliche und konsistente Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, insbesondere vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten, welche sich im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in einer späten, palliativen Behandlungssituation befinden. Zudem zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und in der Morbidität. Demgegenüber stehen Nachteile bei den Nebenwirkungen. Im Ergebnis wird für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p>

Literatur

1. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2023; 402(10411):1423–33. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01245-X.
2. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.

5.9 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	06. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Sacituzumab Govitecan/Trodelyv
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zur am 15.11.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG¹ zum Wirkstoff Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®) mit der Vorgangsnummer 2023-08-15-D-965.</p> <p>Im relevanten Anwendungsgebiet ist Sacituzumab Govitecan zugelassen als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none">zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). <p>AstraZeneca vertreibt den ebenfalls im metastasierten Brustkrebs zugelassenen Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Deutschland gemeinsam mit der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH und ist daher von dem genannten Nutzenbewertungsverfahren betroffen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.11	<p>Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen (ORR/CBR/DoR²)</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2023-08-15-D-965 zu Sacituzumab Govitecan zieht das IQWiG die statistisch signifikanten Endpunkte PFS sowie den Endpunkt zum Tumoransprechen, die Dauer des Ansprechens (DoR), zur Herleitung der Zusatznutzens nicht heran.</p> <p><u>Position AstraZeneca</u></p> <p>Es handelt sich bei den genannten Morbiditätsendpunkten nach Ansicht von AstraZeneca um direkt patientenrelevante Datenerhebungen, die für die Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan zu berücksichtigen sind.</p> <p>Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertet PFS als einen klinisch relevanten und aussagekräftigen Endpunkt [1]. Von der CHMP³-Beratungsgruppe wird eine PFS-Verbesserung als klinisch relevant und insbesondere auch als patientenrelevant erachtet [2].</p>	<p>Zur Morbidität:</p> <p>Das PFS war in beiden Studien der primäre Endpunkt und operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den</p>

² ORR: *Objective response rate* (Objektive Ansprechrate); CBR: *Clinical Benefit Rate* (Klinische Nutzenrate); DoR: *Duration of Response* (Dauer des Ansprechens)

³ *Committee for Medicinal Products for Human Use*

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bestätigt, dass es sich um einen sinnvollen und gebräuchlichen Endpunkt bei der Untersuchung palliativer Therapien handelt, der mittels einer bildgebenden Diagnostik robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht [3, 4]. Die Da bildgebende Verfahren zur Bestimmung des PFS zuverlässig eine frühe Erkennung eines Rezidivs bzw. des Krankheitsfortschritts erlauben, haben sie in der klinischen Praxis einen hohen Stellenwert [5].</p> <p>Die DGHO sieht zudem gerade bei der Behandlung von Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des PFS und eine Remission mit Symptomlinderung als ein realistisches Therapieziel an [5]. Symptomatischer wie auch asymptomatischer Progress wirken sich auf das psychische Wohlbefinden der Patient:innen aus. Da sich die betroffenen Patient:innen mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und limitierten Therapieoptionen auseinandersetzen müssen, leiden sie mitunter an Anspannung, Depression, Isolation, Trauer und/oder Verzweiflung [6, 7]. Das IGES Institut sieht auf Basis seiner Forschungsergebnisse zum PFS einen Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten der Krebserkrankung und der Lebensqualität der Patient:innen [8].</p> <p>Die Endpunkte im Kontext des Tumoransprechens, d. h. die Objektive Ansprechrate (ORR), die Klinische Nutzenrate (CBR) und die DoR beschreiben den direkten Behandlungseffekt einer Therapie</p>	<p>RECIST 1.1- Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf den Tumor. Das Tumoransprechen liefert dabei Informationen zum Rückgang bzw. der Stabilisierung des Tumorwachstums. Analog zum PFS wird das Ansprechen der Tumoren auf die verabreichte Therapie standardisiert anhand der RECIST⁴-Kriterien (Version 1.1) erhoben.</p> <p>Ein schnelles und lang anhaltendes Tumoransprechen ist vor allem im Kontext der Symptomlinderung ein besonders wichtiges klinisches Maß für die Therapiewirksamkeit und stellt ein bedeutsames Therapieziel dar [9]. Die EMA empfiehlt entsprechend die DoR zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie heranzuziehen [1]. Das Tumoransprechen ist somit insgesamt in hohem Maße patientenrelevant.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Endpunkte PFS und Tumoransprechen sind in die Nutzenbewertung einzuschließen und in der Kategorie „Morbidität“ für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	

4 Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.5, Oncology Working Party. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf. [Zugriff am: 01.12.2023]
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129. [Zugriff am: 01.12.2023]
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
5. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau. 2018. ICD-10: C50.0 - 50.9. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 01.12.2023]
6. Hesse M, Heydweiller K, Mucke M, Cuhls H, Radbruch L. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. Dtsch Med Wochenschr. 2016;141(17):1229-34.
7. Koch L, Jansen L, Brenner H, Arndt V. Fear of recurrence and disease progression in long-term (>= 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies. Psychooncology. 2013;22(1):1-11.
8. iGES Institut. Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien – Vorschläge zur Vermeidung von Versorgungsrisiken in der Onkologie am Beispiel von Brustkrebserkrankungen der Frau. 2017. Verfügbar unter: https://www.iges.com/sites/iges.de/myzms/content/e6/e1621/e10211/e22175/e22234/e22243/e22245/attr_objjs22370/IGES_Whitepaper_PFS_2017_ger.pdf. [Zugriff am: 01.12.2023]
9. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

5.10 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	6. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Sacituzumab Govitecan / Trodelvy
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®) ist das zweite Verfahren zu diesem Antikörper-Konjugat beim Mammakarzinom. Sacituzumab Govitecan ist jetzt auch zugelassen zur Monotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 914 1361 1214"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutisches Unternehmen</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazykline* oder Taxane*</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazykline* oder Taxane*	beträchtlich	Anhaltspunkt	gering	Anhaltspunkt	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG													
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit													
-	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazykline* oder Taxane*	beträchtlich	Anhaltspunkt	gering	Anhaltspunkt													

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Standard bei Pat. nach ≥ 3 Vortherapien. Gemcitabin wird zur Symptomkontrolle ebenfalls eingesetzt, ist aber in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen.• Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Sacituzumab Govitecan vs Chemotherapie ist die internationale, multizentrische, offene Studie TROPiCS-02. Durch den Ausschluss der Gemcitabin-Kohorte liegt die Zahl der im Dossier ausgewerteten Pat. bei 418 gegenüber 543 in der Gesamtstudie.• Sacituzumab Govitecan führte in TROPiCS-02 zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Gesamtüberlebenszeit. Diese Ergebnisse werden durch die asiatische Studie EVER-132-002 bestätigt. In der Population des Dossiers ist der Einfluss von Sacituzumab Govitecan auf die Gesamtüberlebenszeit nicht statistisch signifikant.• Sacituzumab Govitecan führte gegenüber dem Chemotherapie-Arm zur signifikanten Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.• Die Nebenwirkungen von Sacituzumab Govitecan entsprechen der Toxizität von SN38 (Irinotecan), dem zytotoxischen Anteil dieses Antikörper-Drug-Konjugats. Im Vordergrund stehen Neutropenie und Diarrhoe. SN38 wird u. a. über UGT1A1 metabolisiert. Pat. mit <i>UGT1A1</i> *28/*28 Genotyp haben eine signifikant höhere Rate schwerer Nebenwirkungen.• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Sacituzumab Govitecan den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).• Der IQWiG-Bericht enthält die Empfehlung der Festlegung eines Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen. Die Empfehlung beruht im Wesentlichen auf den Ergebnissen zur Lebensqualität. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.• Sacituzumab Govitecan wird als Monotherapie eingesetzt.	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sacituzumab Govitecan ist eine neue Option bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom nach ≥ 3 Vortherapien.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 67.700 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 30% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Pat. [2, 3, 4, 5].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 [2-5]. Die überwiegende Mehrzahl aller Mammakarzinome sind Hormonrezeptor (HR) positiv und für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) negativ. Bei diesen Erkrankungen werden endokrine und endokrin-basierte Therapien auch im Fall einer Fernmetastasierung an erster Stelle empfohlen. Dennoch kommt es bei fast allen Pat. nach einiger Zeit zu einem progredienten Tumorwachstum unter den endokrin-basierten Therapien. Falls keine weiteren etablierten zielgerichteten (anti-hormonellen) Therapien zur Verfügung stehen, werden Monochemotherapien wie Paclitaxel oder Capecitabin (beide ggf. in Kombination mit Bevacizumab), Antracycline oder in späteren Linien auch Vinorelbin oder Eribulin eingesetzt.</p> <p>In den vergangenen Jahren hatte es kaum Fortschritte in der Therapie des HR+/HER2- Mammakarzinoms nach Versagen endokrin-basierter Therapie gegeben.</p> <p>Sacituzumab Govitecan gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Sacituzumab Govitecan besteht</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>aus dem humanisierten monoklonalen Antikörper Sacituzumab und dem Camptothecin-Derivat SN-38, klinisch entsprechend dem für gastrointestinale Karzinome zugelassenen Irinotecan. Sacituzumab ist gegen das Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) gerichtet. Trop-2 ist auf vielen Tumorzellen hoch exprimiert, u. a. beim Mammakarzinom. Sacituzumab Govitecan wurde zuerst beim triple negativen Mammakarzinom nach ≥ 2 Vortherapien auf der Basis der ASCENT-Studie zugelassen [6].</p> <p>Aktuelle Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur systemischen Therapie mit Sacituzumab Govitecan bei Pat. mit HR+/HER2- Mammakarzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Systemische Therapie mit Sacituzumab Govitecan bei Pat. mit fortgeschrittenem/metastasiertem, HR+/HER2- Mammakarzinom</p>																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TROPiCS-02 Rugo, 2022, 2023 [7, 8]</td> <td>HR+/HER2-, ≥ 3 Vortherapien</td> <td>Chemotherapie (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin)</td> <td>Sacituzumab Govitecan</td> <td>543</td> <td>14 vs 21⁶ p = 0,035</td> <td>4,0 vs 5,5 0,667 p = 0,0003</td> <td>11,2 vs 14,4 0,79 p = 0,020</td> </tr> <tr> <td>Dossier</td> <td>HR+/HER2-, ≥ 3 Vortherapien</td> <td>Chemotherapie (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin)</td> <td>Sacituzumab Govitecan</td> <td>418</td> <td>15 vs 21 p = 0,1101</td> <td>4,0 vs 4,7 0,673 p = 0,0014</td> <td>11,2 vs 14,4 0,85 p = 0,136</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	TROPiCS-02 Rugo, 2022, 2023 [7, 8]	HR+/HER2-, ≥ 3 Vortherapien	Chemotherapie (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin)	Sacituzumab Govitecan	543	14 vs 21 ⁶ p = 0,035	4,0 vs 5,5 0,667 p = 0,0003	11,2 vs 14,4 0,79 p = 0,020	Dossier	HR+/HER2-, ≥ 3 Vortherapien	Chemotherapie (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin)	Sacituzumab Govitecan	418	15 vs 21 p = 0,1101	4,0 vs 4,7 0,673 p = 0,0014	11,2 vs 14,4 0,85 p = 0,136	
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)																		
TROPiCS-02 Rugo, 2022, 2023 [7, 8]	HR+/HER2-, ≥ 3 Vortherapien	Chemotherapie (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin)	Sacituzumab Govitecan	543	14 vs 21 ⁶ p = 0,035	4,0 vs 5,5 0,667 p = 0,0003	11,2 vs 14,4 0,79 p = 0,020																		
Dossier	HR+/HER2-, ≥ 3 Vortherapien	Chemotherapie (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin)	Sacituzumab Govitecan	418	15 vs 21 p = 0,1101	4,0 vs 4,7 0,673 p = 0,0014	11,2 vs 14,4 0,85 p = 0,136																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
EVER-132-002	HR+/HER2-, ≥2 ≤4 Vortherapien	Chemotherapie (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin)	Sacituzumab Govitecan	331	22 vs 38	4,2 vs 4,3 0,67 p = 0,0028	15,3 vs 21,0 0,64 p = 0,0061		
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜZL - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;</p> <p>Sacituzumab Govitecan wurde im Februar 2023 von der FDA und im Juli 2023 für die EU in der Indikation des metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinoms zugelassen.</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>4. Dossier und Bewertung von Sacituzumab Govitecan</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den Zulassungsbestimmungen und weitgehend den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Das in TROPiCS-02 als Vergleichstherapie eingesetzte Gemcitabin wird nicht als Vergleichstherapie akzeptiert. Entsprechend ist das Dossier des pU auf Pat. ohne diese Vergleichstherapie begrenzt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.								
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist TROPiCS-02, eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie zum Vergleich versus Chemotherapie. Männer wurden ebenfalls in die Studie aufgenommen. Die Vergleichstherapie in der Gesamtstudie war folgendermaßen verteilt:</p> <table data-bbox="383 1082 627 1273"> <tr> <td>Eribulin</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>Vinorelbin</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>Gemcitabin</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>Capecitabin</td> <td>8%</td> </tr> </table> <p>In der Gesamtstudie wurden 8% der Pat. im Chemotherapie-Arm nicht behandelt. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 1:1.</p>	Eribulin	43%	Vinorelbin	23%	Gemcitabin	21%	Capecitabin	8%	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Eribulin	43%									
Vinorelbin	23%									
Gemcitabin	21%									
Capecitabin	8%									

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7, 8].</p> <p>Der letzte Datenschnitt erfolgte am 1. Dezember 2022.</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan (11,2 vs 14,4 Monate). Bei Reduktion der Pat. entsprechend den Vorgaben des G-BA ergeben sich dieselben numerischen Ergebnisse zum medianen Überleben, der Unterschied ist aber nicht mehr statistisch signifikant.</p> <p>Nach 27 Monaten konvergieren die Kurven in den Kaplan-Meyer-Analysen, ein Plateau von Langzeitüberlebenden zeichnet sich nicht ab.</p>	<p>Zur Mortalität:</p> <p>Das Gesamtüberleben war in beiden Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie und wurde bereits 2022 publiziert [7]. Die Auswertung zeigt eine signifikante Verlängerung, sowohl in der Gesamtpopulation (4,0 vs 5,5 Monate), als auch in der Population des Dossiers (4,0 vs 4,7 Monate).</p> <p>Die Remissionsrate liegt im Sacituzumab Govitecan-Arm höher als in der Kontrolle, sowohl in der Gesamtpopulation (14 vs 21 %) als auch im Dossier (15 vs 21 %).</p>	<p>Zur Morbidität:</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in beiden Studien der primäre Endpunkt und operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan beim globalen Gesundheitsstatus mit einer statistisch signifikanten Effektmodifikation für die Vinorelbin zugeteilten Pat., bei der emotionalen Funktion mit einer Effektmodifikation für Pat. nach einer bis zu 12-monatigen CDK4/6-Inhibitorthherapie, und bei der körperlichen Funktion.</p>	<p>Zur Lebensqualität:</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>Für den Endpunkt soziale Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinsichtlich der Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.</p> <p>Insgesamt liegen in Bezug auf die Lebensqualität ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan vor.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Dauer der Behandlung lag im Median bei 4,1 Monaten im Sacituzumab Govitecan-Arm versus 2,3 Monaten im Kontrollarm. Eine Übersicht über die Nebenwirkungen in der Gesamtstudienpopulation findet sich in der Erstpublikation []:</p>	<p>Zu Nebenwirkungen:</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In beiden Studien traten in allen Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																							
	<p>TABLE 3. Summary of Treatment-Related AEs of Any Grade ($\geq 10\%$) and Worst Grade 2 or Grade ≥ 3 ($\geq 5\%$) in the Safety Population (all received ≥ 1 dose of study treatment)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Treatment-Related AE^a</th> <th colspan="3">SG (n = 268)</th> <th colspan="2">Chemotherapy (n = 249)</th> </tr> <tr> <th>All Grade</th> <th>Grade 2</th> <th>Grade ≥ 3</th> <th>All Grade</th> <th>Grade 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Hematologic, No. (%)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia^b</td> <td>188 (70)</td> <td>45 (17)</td> <td>136 (51)</td> <td>134 (54)</td> <td>29 (12)</td> </tr> <tr> <td>Anemia^c</td> <td>91 (34)</td> <td>44 (16)</td> <td>17 (6)</td> <td>62 (25)</td> <td>31 (12)</td> </tr> <tr> <td>Leukopenia^d</td> <td>37 (14)</td> <td>7 (3)</td> <td>23 (9)</td> <td>23 (9)</td> <td>8 (3)</td> </tr> <tr> <td>Lymphopenia^e</td> <td>31 (12)</td> <td>11 (4)</td> <td>10 (4)</td> <td>25 (10)</td> <td>7 (3)</td> </tr> <tr> <td>Febrile neutropenia</td> <td>14 (5)</td> <td>0</td> <td>14 (5)</td> <td>11 (4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="6">GI, No. (%)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>152 (57)</td> <td>56 (21)</td> <td>25 (9)</td> <td>41 (16)</td> <td>12 (5)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>148 (55)</td> <td>56 (21)</td> <td>3 (1)</td> <td>77 (31)</td> <td>23 (9)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>50 (19)</td> <td>12 (4)</td> <td>1 (< 1)</td> <td>30 (12)</td> <td>8 (3)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>49 (18)</td> <td>8 (3)</td> <td>0</td> <td>36 (14)</td> <td>8 (3)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>34 (13)</td> <td>12 (4)</td> <td>2 (1)</td> <td>17 (7)</td> <td>4 (2)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Others, No. (%)</td> </tr> <tr> <td>Alopecia</td> <td>123 (46)</td> <td>105 (39)</td> <td>0</td> <td>41 (16)</td> <td>18 (7)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>100 (37)</td> <td>37 (14)</td> <td>15 (6)</td> <td>73 (29)</td> <td>31 (12)</td> </tr> <tr> <td>Asthenia</td> <td>53 (20)</td> <td>26 (10)</td> <td>5 (2)</td> <td>37 (15)</td> <td>19 (8)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>41 (15)</td> <td>9 (3)</td> <td>1 (< 1)</td> <td>34 (14)</td> <td>13 (5)</td> </tr> <tr> <td>Neuropathy^f</td> <td>23 (9)</td> <td>8 (3)</td> <td>3 (1)</td> <td>38 (15)</td> <td>16 (6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>NOTE. Assessed in the safety population. Abbreviations: AE, adverse event; SG, sacituzumab govitecan. ^aPatients may report more than one event per preferred term. AEs were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities v24.0, and AEs graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0. ^bCombined preferred terms of neutropenia and neutrophil count decreased. ^cCombined preferred terms of anemia, hemoglobin decreased, and red blood cell count decreased. ^dCombined preferred terms of leukopenia and WBC count decreased. ^eCombined preferred terms of lymphopenia and lymphocyte count decreased. ^fCombined preferred terms of gait disturbance, hypoesthesia, muscular weakness, neuropathy peripheral, paresthesia, and peripheral sensory</p>	Treatment-Related AE ^a	SG (n = 268)			Chemotherapy (n = 249)		All Grade	Grade 2	Grade ≥ 3	All Grade	Grade 2	Hematologic, No. (%)						Neutropenia ^b	188 (70)	45 (17)	136 (51)	134 (54)	29 (12)	Anemia ^c	91 (34)	44 (16)	17 (6)	62 (25)	31 (12)	Leukopenia ^d	37 (14)	7 (3)	23 (9)	23 (9)	8 (3)	Lymphopenia ^e	31 (12)	11 (4)	10 (4)	25 (10)	7 (3)	Febrile neutropenia	14 (5)	0	14 (5)	11 (4)	0	GI, No. (%)						Diarrhea	152 (57)	56 (21)	25 (9)	41 (16)	12 (5)	Nausea	148 (55)	56 (21)	3 (1)	77 (31)	23 (9)	Vomiting	50 (19)	12 (4)	1 (< 1)	30 (12)	8 (3)	Constipation	49 (18)	8 (3)	0	36 (14)	8 (3)	Abdominal pain	34 (13)	12 (4)	2 (1)	17 (7)	4 (2)	Others, No. (%)						Alopecia	123 (46)	105 (39)	0	41 (16)	18 (7)	Fatigue	100 (37)	37 (14)	15 (6)	73 (29)	31 (12)	Asthenia	53 (20)	26 (10)	5 (2)	37 (15)	19 (8)	Decreased appetite	41 (15)	9 (3)	1 (< 1)	34 (14)	13 (5)	Neuropathy ^f	23 (9)	8 (3)	3 (1)	38 (15)	16 (6)	<p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen</i></p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich im Detail sowohl Vor- als auch Nachteile.</p> <p>Bezüglich des Endpunkts Hand-Fuß-Syndrom (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin.</p> <p>Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität (schwere UEs) und Neutropenie (schwere UEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zum Kontrollarm vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber</p>
Treatment-Related AE ^a	SG (n = 268)			Chemotherapy (n = 249)																																																																																																																					
	All Grade	Grade 2	Grade ≥ 3	All Grade	Grade 2																																																																																																																				
Hematologic, No. (%)																																																																																																																									
Neutropenia ^b	188 (70)	45 (17)	136 (51)	134 (54)	29 (12)																																																																																																																				
Anemia ^c	91 (34)	44 (16)	17 (6)	62 (25)	31 (12)																																																																																																																				
Leukopenia ^d	37 (14)	7 (3)	23 (9)	23 (9)	8 (3)																																																																																																																				
Lymphopenia ^e	31 (12)	11 (4)	10 (4)	25 (10)	7 (3)																																																																																																																				
Febrile neutropenia	14 (5)	0	14 (5)	11 (4)	0																																																																																																																				
GI, No. (%)																																																																																																																									
Diarrhea	152 (57)	56 (21)	25 (9)	41 (16)	12 (5)																																																																																																																				
Nausea	148 (55)	56 (21)	3 (1)	77 (31)	23 (9)																																																																																																																				
Vomiting	50 (19)	12 (4)	1 (< 1)	30 (12)	8 (3)																																																																																																																				
Constipation	49 (18)	8 (3)	0	36 (14)	8 (3)																																																																																																																				
Abdominal pain	34 (13)	12 (4)	2 (1)	17 (7)	4 (2)																																																																																																																				
Others, No. (%)																																																																																																																									
Alopecia	123 (46)	105 (39)	0	41 (16)	18 (7)																																																																																																																				
Fatigue	100 (37)	37 (14)	15 (6)	73 (29)	31 (12)																																																																																																																				
Asthenia	53 (20)	26 (10)	5 (2)	37 (15)	19 (8)																																																																																																																				
Decreased appetite	41 (15)	9 (3)	1 (< 1)	34 (14)	13 (5)																																																																																																																				
Neuropathy ^f	23 (9)	8 (3)	3 (1)	38 (15)	16 (6)																																																																																																																				

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥ 3 lag bei 75% im Sacituzumab Govitecan- und bei 56,7% im Chemotherapie-Arm. Schwere Nebenwirkungen, die unter Sacituzumab Govitecan häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie und Diarrhoe. Das Muster entspricht dem bekannten Spektrum von SN38. Nebenwirkungen, die häufiger im Chemotherapie-Arm auftraten, waren Hand-Fuß-Syndrom, neurologische Symptome und Erkrankungen der Atemwege. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen lagen bei 7,0% bei Sacituzumab Govitecan vs 3,1% im Chemotherapie-Arm. Ein Todesfall im Sacituzumab Govitecan-Arm mit Sepsis in Neutropenie wurde als Therapie-bedingt gewertet.</p>	<p>Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin insgesamt ein Nachteil feststellen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG übernimmt die ZVT des G-BA und akzeptiert das in dieser Indikation nicht zugelassene Gemcitabin nicht als Vergleichstherapie. Die Empfehlung des Zusatznutzens stützt sich auf die Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Sacituzumab Govitecan anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Standard bei Pat. mit metastasiertem, HR+/HER2- Mammakarzinom nach einer endokrin-basierten Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung ist die Gabe von Zytostatika. Eingesetzt werden vor allem Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin. Die ebenfalls wirksamen Anthrazykline und Taxane wurden in der Regel bereits in einer früheren Therapielinie eingesetzt, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.</p> <p>Diskutabel ist der Einsatz von Gemcitabin. Die Hinzunahme von Gemcitabin zu Taxanen beim metastasierten Mammakarzinom nach Vortherapie mit Anthrazyklinen führte zur Steigerung der Remissionsrate, des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit [10]. In späteren Therapielinien wurde dieser Effekt nicht mit statistischer Signifikanz in Bezug auf die Überlebenszeit gezeigt. Basierend auf den früheren Ergebnissen und der relativ guten Verträglichkeit wird Gemcitabin auch weiterhin beim rezidierten/refraktären Mammakarzinom mit dem Ziel der Symptomkontrolle eingesetzt, ist allerdings in dieser Indikation als Monotherapie nicht in Deutschland zugelassen.</p> <p>Eine Alternative in der Versorgung ist jetzt auch der Einsatz von Trastuzumab Deruxtecan bei Pat. HR+ Mammakarzinom und niedriger Expression von HER2. Diese Pat. wurden früher in die Gruppe der HER2- Mammakarzinome eingeordnet und konnten auch in dieser Zulassungsstudie zu Sacituzumab Govitecan eingeschlossen werden.</p>	<p>Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, offenen Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002. Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin.</p> <p>Hinsichtlich der Morbidität wurden in der Metaanalyse die Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30 und der allgemeine Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D patientenberichtet erhoben. Im Ergebnis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin für den</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebenserwartung von Pat. mit metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom nach ≥ 3 Vortherapien liegt im Durchschnitt bei <12 Monaten. Umso wichtiger ist die Lebensqualität. Diese wird in mehreren Kategorien unter Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur Chemotherapie verbessert. Die Effektmodifikationen heben die positiven Ergebnisse nicht auf.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum entspricht weitgehend der Toxizität von SN38 (Irinotecan). SN-38 wird hauptsächlich über CYP3A4 und UGT1A1 abgebaut. Polymorphismen im <i>UGT1A1-Gen</i> können die Wirkung und das Risiko für unerwünschte Arzneimittelreaktionen bei Sacituzumab Govitecan erhöhen. In einer Begleitstudie zu TROPiCS-02 wurde der Einfluss von <i>UGT1A1</i>-Polymorphismen auf die Nebenwirkungsrate untersucht. Dabei zeigte sich eine höhere Rate von unerwünschten Ereignissen im Grad ≥ 3 bei Pat. mit <i>UGT1A1</i> *28/*28 Genotyp mit 92% vs 67% bei Wildtyp. Hier ist eine Genotypisierung zur besseren Abschätzung des Nebenwirkungsrisikos zu diskutieren.</p> <p><u>Weitere Daten</u></p> <p>In der asiatischen Studie EVER-132-002 wurde die Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan bei Pat. mit metastasiertem, HR+/HER2- Mammakarzinom nach ≥ 2 ≤ 4 Vortherapien im Vergleich zu Chemotherapie getestet. Auch hier führte Sacituzumab Govitecan zur signifikanten Steigerung der</p>	<p>allgemeinen Gesundheitszustand. Bezüglich der Symptomatik zeigen sich mehr positive als negative Effekte. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität überwiegen die positiven Effekte, so dass hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wird.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aussagen zur Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen Therapiesituation einen besonders hohen Stellenwert.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin ein Nachteil bei den schweren UE feststellen, sowie im Detail Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE. In der Gesamtschau der Nebenwirkungsendpunkte überwiegen die negativen Effekte von Sacituzumab Govitecan.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Sacituzumab Govitecan ist eine neue Option bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2-Mammakarzinom nach ≥ 3 Vortherapien.</p>	<p>In der Gesamtschau wird für Sacituzumab Govitecan eine deutliche und konsistente Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, insbesondere vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten, welche sich im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in einer späten, palliativen Behandlungssituation befinden. Zudem zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und in der Morbidität. Demgegenüber stehen Nachteile bei den Nebenwirkungen. Im Ergebnis wird für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2019. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status 2021. [S3-Leitlinie Mammakarzinom \(awmf.org\)](#)
4. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 31:1623–1649, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2020.09.010
5. Thill M, Kolberg-Liedtke C, Albert U-S et al (2023) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023. Breast Care (Basel) 18:306–315, 2023. DOI:10.1159/000531579
6. Bardia A, Hurwitz SA, Tolaney SM et al.: Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 384:1529-1541, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485)
7. Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al.: Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. J Clin Onc 40:3365-3376, 2022. DOI: [10.1200/JCO.22.01002](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01002)
8. Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al.: Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 402:1423-1433, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01245-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01245-X)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
10. [Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G et al.:](#) Gemcitabine Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Monotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer and Prior Anthracycline Treatment, J Clin Oncol 26:3950-3957, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.9362

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sacituzumab govitecan

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Januar 2024

von 14.29 Uhr bis 15.21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Sciences GmbH (Gilead)**:

Frau Bierl

Herr Dr. Hack

Herr Dr. Finzsch

Herr Dr. Welte

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG (Roche)**:

Frau Dr. Chizari

Frau Wecht

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BeiGene Germany GmbH (BeiGene)**:

Frau Schäfers

Herr Schönheit

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi)**:

Frau Badke

Frau Stahl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Frau Gau

Frau Golla

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca)**:

Frau Dr. Ballerstädt

Frau Dr. Wißbrock

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Lüftner

Angemeldete Teilnehmende die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Herr Dr. Spehn

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Bussiliat

Beginn der Anhörung: 14:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, es ist 30 Sekunden vor der Zeit, aber ich glaube, wir können beginnen. Seien Sie herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur ersten Anhörungssession im neuen Jahr. Deshalb wünsche ich Ihnen allen, die jetzt neu hinzugekommen sind, ein frohes, glückliches und hoffentlich gesundes neues Jahr.

Wir sind jetzt im §-35a-Verfahren, neues Anwendungsgebiet für Sacituzumab Govitecan, hier jetzt konkret beim metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom nach mindestens drei Vortherapien. Pharmazeutischer Unternehmer ist Gilead. Die heute maßgebliche Dossierbewertung ist diejenige vom IQWiG, die unter dem Datum 13. November 2023 veröffentlicht wurde.

Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH Stellung genommen. Zum anderen haben als Fachgesellschaften oder AkdÄ die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, also der AGO, Stellung genommen, ferner die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Außerdem hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben, und als weitere pharmazeutische Unternehmen haben MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma, Daiichi Sankyo, BeiGene und AstraZeneca Stellungnahmen abgegeben.

Auch im neuen Jahr führen wir wieder Wortprotokoll. Deshalb besteht die lästige Pflicht, die Anwesenheit zu kontrollieren, damit sie in diesem Protokoll dokumentiert werden kann. Für den pharmazeutischen Unternehmer Gilead sind Herr Dr. Welte, Herr Dr. Finzsch, Herr Dr. Hack und Frau Bierl zugeschaltet. Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie ist Frau Professor Dr. Lüftner zugeschaltet, wie immer gut gelaunt. Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sind Herr Professor Dr. Wiedemann und Herr Dr. Spehn zugeschaltet. Für Roche Pharma sind Frau Dr. Chizari und Frau Wecht zugeschaltet, und für BeiGene ist Herr Schönheit zugeschaltet, nicht aber Frau Schäfers. Für Daiichi sind Frau Badke und Frau Stahl zugeschaltet. Für MSD ist Frau Golla zugeschaltet, während Frau Gau fehlt. Für Astra sind Frau Dr. Ballerstädt und Frau Dr. Wißbrock zugeschaltet, und Herr Bussiliat vom vfa ist ebenfalls zugeschaltet.

Jetzt gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Einführung. – Herr Welte, bitte schön.

Herr Dr. Welte (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich wünsche Ihnen ein frohes und gesundes neues Jahr und bedanke mich für die Möglichkeit, eine Einführung geben zu dürfen.

Mich begleiten heute Mona Bierl, verantwortlich für die Statistik, Dr. Michael Hack, Senior Medical Director Onkologie, sowie Dr. Markus Finzsch, der innerhalb von Market Access für die Dossiererstellung verantwortlich zeichnete. Mein Name ist Robert Welte; ich leite den Bereich Market Access bei Gilead Sciences.

Lassen Sie mich nun über das Anwendungsgebiet und die relevanten Studien sprechen. Die Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom, die eine endokrin basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, weisen eine schlechte Überlebensprognose auf und leiden oftmals unter der kumulativen Toxizität ihrer Vortherapien. Wir möchten heute zeigen, dass mit unserem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Sacituzumab Govitecan für diese Patienten jetzt ein Arzneimittel mit beträchtlichem patientenrelevantem Zusatznutzen zur Verfügung steht.

Es wurden zwei multizentrische, offene Phase-III-Studien zum Aufzeigen der Wirksamkeit und der Sicherheit von Sacituzumab Govitecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe weltweit aufgesetzt, zum einen die im Dossier dargestellte Phase-III-Studie TROPiCS-02, die in Nordamerika und in Europa durchgeführt wurde, und zum anderen die in der schriftlichen Stellungnahme nachgereichte Phase-III-Studie EVER-132-002, im Weiteren als EVER-Studie bezeichnet, die in China, Korea und Taiwan durchgeführt wurde und die die asiatische Schwesterstudie der TROPiCS-02-Studie darstellt. Die EVER-Daten sind ganz neu. Die Topline-Ergebnisse wurden am 2. Dezember auf dem ESMO Asia Congress 2023 in Singapur zum ersten Mal präsentiert. Die EVER-Studie wurde bereits im Dossier und vom IQWiG identifiziert. Sie wurde aber nicht im Dossier dargestellt, da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung weder Ergebnisse vorlagen noch klar war, ob diese zur Stellungnahme vorliegen würden.

Die EVER-Studie weist ein zur TROPiCS-02-Studie nahezu identisches Studienprotokoll auf. Beide Studien zeigten ähnliche Ergebnisse und erreichten den primären Endpunkt, das heißt, eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS. In beiden Studien konnte zudem vor allem ein signifikanter Überlebensvorteil für die gesamte Studienpopulation gezeigt werden.

Für die deutsche Nutzenbewertung mussten beide Studienpopulationen eingeschränkt werden. Da Gemcitabin als Monotherapie im untersuchten Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist, mussten alle Patienten, für die vor Randomisierung Gemcitabin als Therapieoption festgelegt worden war, ausgeschlossen werden. Hierdurch reduzierte sich die Fallzahl der gesamten TROPiCS-02-Studienpopulation um 23 Prozent auf 418 Patienten. Bei der asiatischen Schwesterstudie EVER wurden zusätzlich zur Herausnahme der Gemcitabin-Patienten noch jene Patienten ausgeschlossen, die keinen CDK4/6-Inhibitor in der metastasierten Erkrankungssituation erhalten hatten.

Diese Vorgehensweise wurde aus zwei Gründen gewählt: Zum einen ist die vorherige Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor im deutschen Versorgungskontext gängig und entspricht dem Therapiestandard. Zum anderen stellte eine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor ein Einschlusskriterium der Studie TROPiCS-02 dar. Insgesamt konnten von den ursprünglich 331 Patienten der EVER-Studie 46 Prozent für die deutsche Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

Nach diesen passgenauen Adjustierungen für die deutsche Nutzenbewertung sind sowohl das Studiendesign als auch die Patientencharakteristika der beiden Studien grundsätzlich vergleichbar. Somit konnte eine valide Metaanalyse der beiden Studien EVER und TROPiCS-02 durchgeführt werden. Dabei möchten wir betonen, dass der Anteil der asiatischen Population in der Metaanalyse bei gerade einmal 26,5 Prozent liegt. Zum Vergleich: Der Anteil der asiatischen Patienten in der Studie DESTINY-Breast04 mit Trastuzumab Deruxtecan betrug 40 Prozent. Mit den in der asiatischen Versorgungsrealität eingesetzten Substanzen als Erstlinientherapie des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses in der metastasierten Situation inklusive der CDK4/6-Inhibitoren entsprechen die Therapiemodalitäten weitgehend den in Deutschland etablierten Standards.

Die Metaanalyse ist noch nicht publiziert und wurde mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht. Zum Zeitpunkt der Übermittlung der schriftlichen Stellungnahme lagen unter anderem Analysen zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse sowie die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT noch nicht vollständig vor. Wir bitten darum, noch ausstehende Analysen und Daten bis Ende dieser Woche nachreichen zu dürfen.

Nach all diesen methodischen Feinheiten nun aber zu den Ergebnissen. Wie im IQWiG-Bericht dargestellt, sehen wir bei der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der TROPiCS-02-Studie gegenüber der zVT, das heißt der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, nur noch einen Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben bei Behandlung mit Sacituzumab Govitecan. Dies ist mit der substanziiell geringeren Patientenzahl in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation zu erklären. Sie liegt deutlich unter den in der Fallzahlplanung angesetzten

Patientenzahlen. Jedoch konnte immer noch eine statistische Verbesserung beträchtlichen Ausmaßes für bestimmte Lebensqualitätsparameter gezeigt werden.

Aus unserer Sicht stellt die Metaanalyse der Studien TROPiCS-02 und EVER den bestmöglichen Evidenzkörper dar. Die Metaanalyse bestätigt grundsätzlich die Ergebnisse der TROPiCS-02-Studie. Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Sacituzumab Govitecan gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von beträchtlichem Ausmaß mit einem Hazard Ratio von 0,76. Die im Zusammenhang mit der Metaanalyse durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen diesen signifikanten Vorteil.

Bezüglich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30, zeigen sich in der Metaanalyse insgesamt vergleichbare Effekte zu denen in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der TROPiCS-02-Studie. Gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe zeigte Sacituzumab Govitecan statistisch signifikante Vorteile von ebenfalls beträchtlichem Ausmaß bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei dem globalen Gesundheitsstatus und den Skalen zur körperlichen sowie emotionalen Funktion. Insgesamt führen diese signifikanten Vorteile für die Patienten zu einer bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität durch Sacituzumab Govitecan.

Auch bezüglich der Sicherheitsaspekte bestätigen die Ergebnisse der Metaanalyse die Resultate der Studie TROPiCS-02 und ähneln denjenigen, die im Anwendungsgebiet HER2-negatives Mammakarzinom für Sacituzumab Govitecan zu beobachten sind. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil gut charakterisiert. Für die aufgrund des Wirkmechanismus erwartungsgemäß häufiger berichteten unerwünschten Ereignisse Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Neutropenie sind etablierte prophylaktische Maßnahmen und Behandlungsstrategien vorhanden. Die Erfahrungen aus der Anwendung von Sacituzumab Govitecan im medizinischen Versorgungsalltag zeigen, dass die auftretenden Nebenwirkungen in der Regel reversibel und mit gut etablierten supportiven Maßnahmen gut kontrollierbar waren. Zudem möchten wir hervorheben, dass trotz der unerwünschten Ereignisse für Sacituzumab Govitecan deutliche Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden konnten.

Unserer Einschätzung nach ist aufgrund der bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitigem signifikantem Vorteil im Gesamtüberleben die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Sacituzumab Govitecan im vorliegenden Anwendungsgebiet gerechtfertigt. – Damit schließe ich und bedanke mich ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Welte, für die Einführung, die einige der Fragen, die ich mir aufgeschrieben hatte, schon beantwortet hat.

Das Spannende sind jetzt die Daten aus der EVER-Studie und dann eben die Metaanalyse; das ist ganz klar. Ich hatte mir die Frage aufgeschrieben, wie Sie die „nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation“ aus der EVER-Studie definieren. Dazu haben Sie umfangreich ausgeführt.

Ich habe verstanden – da bitte ich Sie, dies dann gleich noch einmal komprimiert darzustellen –, dass Sie sich da die teilweise anderen Vortherapien in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Behandlungssettings angeschaut haben, also vorbehandelt mit CDK4/6-Inhibitor etc. pp. Dazu könnten Sie vielleicht noch einmal zwei, drei Takte sagen. Sie sind dann am Ende dazu gekommen, dass nur etwas weniger als die Hälfte der Patienten aus der EVER-Studie in die Metaanalyse eingeflossen sind und da dann insgesamt 25 Prozent Patientenanteil ausmachen. Sie haben ferner ausgeführt, dass verschiedene SOCs und andere Daten erst jetzt im Nachhinein noch berechnet werden können. Vielleicht können Sie uns dazu auch noch zwei, drei Takte sagen.

Danach würde ich Frau Lüftner und die AkdÄ nach ihrer Einschätzung zum Stellenwert der Therapieoptionen und zur Reife der Daten aus der japanischen Studie, also der EVER-Studie,

befragen, wobei ich es so verstanden habe, dass sie ja abgeschlossen ist und die Daten eben erst jetzt relativ kurzfristig zugänglich geworden sind.

Also, Herr Welte, sagen Sie vielleicht noch zwei, drei Takte, um das zu präzisieren: Was waren jetzt wirklich die entscheidenden Punkte, um eine Patientin oder einen Patienten, sofern männliche Patienten dabei waren, als zur nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation zugehörig zu klassifizieren?

Herr Dr. Welte (Gilead): Ganz kurz: Bei der EVER-Studie mussten so wie bei der TROPiCS-02-Studie auch diejenigen Patientinnen, die Gemcitabin hätten bekommen sollen, herausgerechnet werden, bei beiden Studien gleich, weil sie ein sehr ähnliches Studienprotokoll und -design haben. Der einzige echte Unterschied zwischen der EVER und der TROPiCS-02 ist, dass in der EVER-Studie auch Patienten eingeschlossen waren, die eben nicht mit einem CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Dr. Welte (Gilead): Dementsprechend haben wir in der EVER-Studie all die Patienten ausgeschlossen, die diese Behandlung nicht bekommen haben. Also, Patienten mussten eine CDK4/6-Inhibitor-Behandlung bekommen haben, damit sie aus unserer Sicht zulassungs- bzw. bewertungsrelevant sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was haben Sie jetzt an SOC's und anderen Daten, die Sie jetzt noch extrahiert haben und diese Woche noch nachreichen wollen? – Also, das können Sie machen; das ist natürlich super.

Herr Dr. Welte (Gilead): Das ist super; ganz lieben Dank dafür. Wäre es möglich, dass Frau Bierl dazu kurz ausführt? Sie hat das besser auf dem Schirm als ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay.

Frau Bierl (Gilead): Zur Stellungnahme haben wir bereits ausgewählte UE von speziellem Interesse und ausgewählte einzelne SOC's und PT's dargestellt, die auch in der IQWiG-Nutzenbewertung als nutzenbewertungsrelevant dargestellt wurden. Wir haben noch eine Metaanalyse durchgeführt, und zwar für alle restlichen präspezifizierten UE von besonderem Interesse; sie waren nämlich sowohl in der TROPiCS-Studie als auch in der EVER-Studie gleich definiert. Weiterhin haben wir Ergebnisse der Metaanalyse für die im Dossier geforderten UE nach SOC und PT, das heißt, die häufigsten UE nach SOC und PT nach jeglichem Schweregrad, also die schweren und auch die schwerwiegenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Vervölgyi zur EVER-Studie. Danach kommen wir dann zu Frau Lüftner und zur AkdÄ.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage zu den nachgereichten Daten der EVER-Studie, besser gesagt, zu der Teilpopulation. Die Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ist erst einmal keine Zulassungsvoraussetzung. Deswegen hat sich uns die Frage gestellt, warum Sie nicht auch die gesamte Teilpopulation herausgerechnet haben, sondern nur den Ausschluss der Patienten, die Gemcitabin erhalten haben, vorgenommen haben, und es auch in der Metaanalyse berechnet haben.

Die Frage, die man sich nämlich stellen muss, können vielleicht auch die Kliniker gleich beantworten. Die Vorbehandlung ist im deutschen Versorgungskontext empfohlen, ja. Es geht um folgende Fragen: Erstens. Bezieht sich das auf CDK4/6-Inhibitoren im Allgemeinen oder auf bestimmte? Zweitens. Ist die Vorbehandlung mit CDK4/6-Inhibitoren prädiktiv für den weiteren Therapieerfolg?

Eigentlich benötigte man Subgruppenanalysen genau nach diesem Merkmal; sie liegen aber auch in der Stellungnahme nicht vor. Deswegen kann man gar nicht genau beurteilen, inwiefern die Eingrenzung auf diese noch kleinere Teilpopulation überhaupt relevant ist.

Und ganz kurz zu den Daten, die noch fehlen: Sie haben eben gesagt, Frau Bierl, dass noch Daten zu UEs kommen. Was ist denn mit der EQ-5D VAS? Die Daten für diese Aspekte zu der Studie EVER und auch für die Metaanalyse fehlen nämlich auch noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann machen wir das zuerst.

Frau Bierl (Gilead): Zum ersten Punkt, zur CDK4/6-vorbehandelten Population: Hier haben wir für die Metaanalyse eingeschränkt, damit alle Einschlusskriterien beider Studien identisch waren, als Voraussetzung für die Durchführung einer Metaanalyse. Auch wenn man sich die Baseline-Charakteristika anschaut, sind sie in dieser Unterpopulation der EVER-Studie deutlich näher an denen der TROPiCS.

Wir haben in der Stellungnahme für die Endpunkte, die wir dort dargestellt haben, auch die Einzelergebnisse der größeren EVER-Population mitgeliefert, also auch diejenigen, wo wir nur Gemcitabin ausgeschlossen haben. Es wäre im Prinzip also möglich, mit diesen Ergebnissen und den TROPiCS-Ergebnissen, die wir bereits im Dossier dargestellt haben, eine Metaanalyse aufgrund aggregierter Daten durchzuführen, um hier noch einmal zu überprüfen, ob sich die Ergebnisse ändern. Man muss auch hier sagen, dass in allen Population der EVER, die wir uns angeschaut haben, zum Beispiel die Veränderung des OS ein beträchtliches Ausmaß aufweist.

Zu Ihrem zweiten Punkt bezüglich des EQ-5D: Dies war auch dem Umstand geschuldet, dass die Daten der EVER erst sehr kurzfristig zur Verfügung standen und wir uns hier auf bestimmte Endpunkte konzentrieren mussten. Für den EQ-5D haben wir in TROPiCS keinen Unterschied gesehen. Betrachtet man die Ergebnisse der EVER im CSR, so sieht man auch dort keine Tendenz, weswegen wir in der Stellungnahme darauf verzichtet haben, diesen Endpunkt darzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, okay?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja. Vielleicht eine ganz kurze Rückfrage: Das heißt aber, dass Sie diese EQ-5D-Daten auch noch mit nachreichen würden? Auch wenn Sie da nichts gesehen haben, müssten sie der Vollständigkeit halber aber natürlich trotzdem vorliegen.

Zu dem ersten Punkt noch einmal: Dass die Einschlusskriterien einander entsprechen, ist zunächst einmal keine Voraussetzung für eine Metaanalyse. Tatsächlich geht es vielmehr erst einmal darum, festzustellen, welche Populationen eigentlich für die Bewertung relevant sind. Anschließend muss man nach Heterogenität gucken, und dann muss man schauen, woran das liegt. Um Heterogenität eventuell zu identifizieren oder um zu wissen, welche der beiden Teilpopulationen die richtige ist, braucht man wiederum Subgruppenanalysen; sie brauchen wir, um das beurteilen zu können. Sie fehlen tatsächlich, aber sie müssten wir sehen; denn ansonsten ist es schwierig zu beurteilen, welche Teilpopulation tatsächlich die richtige ist. Nur die Angleichung der Einschlusskriterien und auch die Ähnlichkeit der Baseline-Charakteristika ist erst einmal nicht per se ein Grund, eine Population auszuwählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller hatte noch eine Frage dazu; anschließend erhält Frau Bierl von Gilead das Wort. Vielleicht kann dadurch die Frage von Frau Müller mit beantwortet werden.

Frau Dr. Müller: Ich will noch einmal nachfragen. – Ich hatte Sie jetzt so verstanden, dass Sie vonseiten des pU tatsächlich gesagt haben, dass die Patienten nicht aufgrund der Tatsache unterscheidbar sind, ob die Wirksamkeit durch CDK4/6-Vortherapie oder die Safety beeinflusst wird, sondern dadurch, dass sie andere Charakteristika hätten, sprich: Patienten, die CDK4/6-Inhibitoren bekommen, sind vielleicht andere als diejenigen, die keine bekommen, und in der TROPiCS-Studie, in der europäischen Studie, war es eben ein Einschlusskriterium, dass eine solche Vortherapie erfolgt sein sollte. Vielleicht könnten die Stellungnehmer dazu noch einmal etwas sagen. Ich verstehe, was Herr Vervölgyi will – Subgruppenanalysen –, aber ich will es einfach auch noch einmal verstehen.

Die zweite Frage, die ich dazu habe, bezieht sich auf die EVER-Studie. Das ist übrigens keine japanische Studie, sondern ich glaube, sie wurde in China, Südkorea und Taiwan durchgeführt. Die Beteiligten wären wahrscheinlich nicht begeistert, wenn sie als Japaner bezeichnet würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach ja, dann schicken wir Frau Baerbock dahin; die kann das dann richten.

Frau Dr. Müller: Genau. Ich meine, die waren ja alle daran beteiligt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn die unser Protokoll lesen, wenn es denn ins Taiwanesische übersetzt ist, dann kann die Frau Baerbock hinfahren. – Okay.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, in diesen Regionen gibt es Empfindlichkeiten, Zweiter Weltkrieg usw. – Was mich zur EVER-Population noch interessiert: Sie haben auch Gemcitabin und eben diejenigen ohne CDK4/6-Vortherapie herausgerechnet. Könnten Sie einmal sagen, wie viele das ungefähr sind, wie viele Gem? Von der TROPiCS-Studie wissen wir es. Wie viele sind da weggefallen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, wie viele von den 50 Prozent sind Gem, und wie viele sind CDK4/6? – Jetzt hat sich Frau Bierl gemeldet.

Frau Bierl (Gilead): Die CDK4/6-Vorbehandelten waren circa die Hälfte, wie Herr Welte schon erwähnt hat. Für Gemcitabin schauen wir es nach. Aber es waren weniger als 10 Prozent in der Studienpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich darf sagen, dass ich mit all dem, was jetzt gesagt wurde, sehr glücklich bin, denn ich habe alles verstanden.

Zum einen muss ich sagen: Ich verstehe den pharmazeutischen Hersteller, dass er die CDK4/6-Patienten aus der EVER herausgenommen hat, weil das dem klinischen Versorgungsalltag in Deutschland dann vollumfänglich entspricht.

Ich verstehe auch, wenn Gemcitabine genutzt wird, weil Gemcitabine immer geht; aber es bringt halt nicht viel. Das heißt, mit der Vorgehensweise, die Gemcitabine-Patienten herauszurechnen und aus der EVER die CDK4/6-Vorbehandelten hineinzurechnen, haben wir wirklich ein Äquivalent zu der deutschen Situation. Das macht mich persönlich glücklich, weil ich glaube, diese Ergebnisse sind sauber, stabil und sicher.

Ich verstehe zum anderen auch Herrn Vervölgyi, warum er diese Frage stellt, warum die nicht mit CDK4/6-Inhibitoren Behandelten nicht darin belassen worden sind. Ich glaube, dass das Gleiche herauskäme, wenn man sie darin ließe. Man hat es, glaube ich, nur gemacht, damit es jetzt ganz zu den deutschen Gegebenheiten passt. Warum könnten es tatsächlich auch an einzelnen Stellen vielleicht anders selektionierte Patienten sein? Weil zu dem Zeitpunkt, als die EVER lief, die Ergebnisse der RIGHT Choice-Studie mit dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib bei drohendem Organversagen noch nicht vorlagen und möglicherweise Patientinnen ohne CDK4/6-Inhibitor in einer Situation mit höherer Tumorlast gewesen sein könnten. Nichtsdestotrotz glaube ich, dass das Gleiche dabei herumgekommen wäre. Aber ich kann diese Fragen gut verstehen.

Und um die Äußerung von Herrn Vervölgyi noch einmal aufzugreifen, ob das für CDK4/6-Inhibitoren allgemein oder nur für spezielle gilt: Nein, ich würde sagen, das gilt für alle. Die sind da alle umfänglich gleich zu betrachten. Auch wenn einzelne keinen Überlebensvorteil gebracht haben, würde ich das jetzt als Klassenphänomen da gemeinsam hineinnehmen.

Aber zusammenfassend muss ich sagen: Ich glaube, das passt jetzt wirklich super zusammen. Auch wenn man die anderen noch einmal separat hineinrechnen könnte, kommt nichts anderes heraus; das kann ich mir nicht vorstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Professor Wiedemann oder Herr Spehn: Ergänzungen, Bemerkungen, Anmerkungen?

(Herr Prof. Dr. Wiedemann: Herr Spehn könnte beginnen!)

– Ja. – Herr Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich glaube, wir sind hier nicht weit auseinander. Die Daten der EVER-Studie kennen wir natürlich noch nicht. Um dazu zu einem Urteil zu kommen, wäre es natürlich gut, wenn wir sie einmal ansehen könnten.

Insgesamt stimmen wir in der AkdÄ-Gruppe einem Zusatznutzen zu, wobei wir ihn allerdings nicht für höhergradig halten. Das müssten wir einmal begründen.

Das eine ist der nicht signifikante Unterschied im Gesamtüberleben; da ist allerdings ein positiver Trend. Der Unterschied ist geringfügig, die Hazard Ratio ist 0,79. Das ist also nicht besonders niedrig. Man wünscht sich eine niedrige Hazard Ratio. Wenn man das jetzt bewerten soll, ist es schwierig: Was sind diese 3,2 Monate mehr, die bei dieser Hazard Ratio gemessen wurden? Ist das jetzt viel, oder ist das gering oder mittel?

Die ESMO hat sich mal die Mühe gemacht, das Ganze zu quantifizieren – sie nennen das dann „Ausmaß des klinischen Benefits“ –, und da wird für einen höheren Grad – Grad 3 ist moderat, Grad 4/5 ist substanziell – eine Hazard Ratio unter 0,7 gefordert. Das ist hier nicht vorhanden. Die Hazard Ratio ist wohl doch noch ein Stück aussagefähiger als das mediane Überleben. Also, da ist ein Trend vorhanden, und wenn er jetzt durch die Hinzunahme der asiatischen Studie auch signifikant wird, dann gilt das doch als ein Vorteil, den es gegenüber den anderen Medikamenten hat.

Da ist ein moderater Vorteil bei den PROs, speziell beim Gesundheitsstatus. Dazu muss man allerdings sagen, dass es ja eine offene Studie ist. Probanden und Probandinnen, die ein experimentelles, ein neues, ein High-tech-Präparat erhalten, können dazu neigen, allein dadurch schon ein besseres Gefühl zu haben, als wenn man sagt: „Nein, ihr nehmt das, was in den letzten 20 Jahren gegeben wurde.“ Von daher ist hier wohl auch ein Anhaltspunkt angemessen.

Die Toxizität weicht nicht sehr stark ab, aber immerhin waren in der Sacituzumab-Gruppe doch numerisch mehr schwere UEs zu verzeichnen, signifikant mehr UEs Grad 3, mehr schwere UEs. Im Vordergrund im experimentellen Arm stehen einmal die Alopezie und vor allen Dingen die Diarrhö. Ein signifikanter Teil davon sind SUEs. Ich glaube, 5 Prozent hatten Diarrhöen, die eben auch Krankenhauseinweisungen erforderlich machten. Dazu kommt noch eine ausgeprägtere Alopezie, die im Kontrollarm eigentlich kaum so vorhanden ist, was bei den Frauen auch noch eine Rolle spielen dürfte.

Nehmen wir dann die Toxizität hinzu, so kommen wir dahin, dass es ein Vorteil ist, ja, dass der aber eben begrenzt ist, Folgestudie und Metaanalyse außen vor. Das müssten wir uns auch einmal ansehen, um das genau beurteilen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Herr Wiedemann, Ergänzungen, Fortschreibungen?

Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ): Man muss sich vorstellen, dass diejenigen, die mit dem Prüfmedikament behandelt worden sind, Patientinnen sind, die schwer vorbehandelt sind, an einer unheilbaren Brustkrebskrankung leiden und in den wenigen Wochen und Monaten, während derer sie noch leben, eben doch erhebliche Toxizitäten erleiden, also nicht nur die Neutropenie, die relevant ist, sondern, wie schon gesagt, auch die Diarrhö und vor allem die Alopezie sowie Ausschläge und Pruritus. Das ist durchaus eine erhebliche Toxizität, die bei mir im Kontrast zu dem eindeutig vorhandenen positiven Trend zu der relativ geringen Zunahme der Überlebenszeit steht.

Zu den Studien muss ich Folgendes sagen: Mich stört, dass ein nennenswerter Anteil der Frauen nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt wurde. Ich habe in dem IQWiG-Papier gelesen – auf Seite 26, wenn ich es richtig erinnere –, dass das 20 Prozent waren. Für mich ist es, was die Studie angeht, ein erheblicher Störfaktor zum Erkennen eines wesentlichen Unterschiedes, wenn 20 Prozent der Brustkrebspatientinnen nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt worden sind, was ich ja doch für Standard halte.

Dann noch ein Wort zu Gemcitabine: Es ist deswegen in Deutschland nicht zugelassen, weil es eben vermutlich nicht im gleichen Maße wirksam ist oder weil die Studien nicht vorliegen. Man kann es tatsächlich dann hier auch nicht mit aufführen. Ich denke, das muss man anerkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben sich Frau Lüftner und Frau Müller gemeldet. – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Einige Ergänzungen: Erstens. Die Ergebnisse der EVER-Studie liegen seit Anfang Dezember vor. Deswegen sind sie ja auch in der Stellungnahme der DGHO schon enthalten. Das haben wir extra ganz bewusst abgewartet, als wir unsere Stellungnahme abgegeben haben, weil die EVER-Studie extrem wichtig ist. Sie liegt natürlich noch nicht in der Vollpublikation vor, aber sie ist vollumfänglich vorgestellt; also kann man schon darauf referenzieren.

Ich finde es von der Gesamtbewertung her extrem wichtig, noch einmal darzustellen, dass es äußerst multipel vorbehandelte Patientinnen waren und dass es bislang, soweit ich mich an die letzten 25 Jahre erinnern kann, in dieser Vorbehandlungssituation nicht möglich war, einen Gesamtüberlebensvorteil nachzuweisen. Deswegen war ja auch die Statistik ausgerechnet. Das heißt, diese über drei Monate sind unglaublich viel. Sie sind bislang mit keiner einzigen Substanz so nachweisbar gewesen – nicht mit Capecitabine, ein klein wenig mit Eribulin und keinesfalls natürlich auch mit Gemcitabine –; es gibt ja auch gar nicht die passenden Studien dazu.

Ich finde es ein bisschen schwierig, die Alopezie in den Vordergrund zu stellen und gleichzeitig zu argumentieren, es seien zu wenige mit Anthrazyklinen vorbehandelt, was in allen Fällen eine Alopezie bewirkt hätte: Jedes Anthrazyklin bewirkt hundertprozentig eine Alopezie.

Hinsichtlich der Diarrhöen würde Herr Wörmann möglicherweise sagen: Da gibt es Medikamente. – Wir können das managen, und SG ist extrem gut führbar, auch bei älteren Patienten; das will ich an dieser Stelle sowohl für Neutropenien wie auch für Diarrhöen anmerken. Das können wir. Es mag sein, dass in der Studie auch Ereignisse da sind; sie gibt es immer. Aber SG kann man auch bei der älteren Patientin sehr gut geben. Deswegen bin ich aus der klinischen Perspektive nicht vollumfänglich auf Ihrer Seite. Und noch einmal: Das sind keine kumulativen Toxizitäten, die wir hier als im Vordergrund stehend genannt bekamen, nämlich Diarrhö und Neutropenie. Das können wir supportiv gut managen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Jetzt habe ich Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch zwei Fragen, eine ganz kurze an den pU und dann noch einmal eine an die AkdÄ oder die DGHO oder an beide.

Die erste Frage an dem Punkt bezieht sich noch einmal ganz kurz auf die EVER-Studie. Sie haben die Ergebnisse erst 2024 erwartet. Wie kam es eigentlich, dass die Ergebnisse jetzt früher vorlagen? – Danach stelle ich die zweite Frage.

Herr Dr. Hack (Gilead): Die EVER-Studie ist eine eventgetriebene Studie. Das bedeutet einfach, dass dann, wenn die unterschiedlichen Events wie Überleben oder Progression eintreten, eine solche Studie auch schneller beendet werden kann. Das ist in diesem Fall eingetreten.

Frau Dr. Müller: Danke; das war umfangreich. – Jetzt noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Ich will einfach etwas zur Therapielinie wissen. Mit Sacituzumab Govitecan sind wir in einer sehr späten Linie, in der vierten. Welchen Stellenwert hat Sacituzumab hier und welchen in der Third Line, aus Ihrer Sicht? Wo würden Sie also das Haupteinsatzgebiet sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): So früh wie möglich. Das kann ich Ihnen so beantworten, und das passt auch zu der Antwort von vorher, weil ich nicht zu vorher bestehenden residuellen Restzuständen aufaddiere, insbesondere zur Polyneuropathie. Ich versuche also alles das wegzulassen oder nach hinten zu schieben, was eine kumulative Tox bewirkt. Das heißt, ich will Eribulin, was auf die PNP aufaddiert, und alles, was schwerwiegende andere kumulative Nebenwirkungen mit sich bringt – das Fatigue-Syndrom oder so etwas – , weiter hinten. Ich sehe SG vor all diesen im Kontrollarm genannten Substanzen, und so setze ich es derzeit auch ein. Wenn es nach mir ginge, würde ich es gerne noch weiter vorne haben, weil es mir von der Führbarkeit sehr leicht fällt, diese Patienten durch eine dosisnormale Therapie durchzubekommen.

Deswegen ist die Frage exquisit: Innerhalb der Optionen, die ich nach zwei bis drei Vorbehandlungen habe, möchte ich es tatsächlich so weit vorne einsetzen, wo es nur gerade geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): AkdÄ, Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ): Das sehe ich nicht so. Ich glaube, dafür, um das so weit nach vorne zu setzen, liegen viel zu wenig Daten vor und sind sie viel zu wenig abgesichert. Noch nicht zur Sprache gekommen ist eine erhebliche Toxizität, die wir befürchten und die noch nicht ausreichend besprochen worden ist. Das ist eben die Govitecan-Toxizität durch die Variante eines Abbauenzym. Das ist noch nicht sehr lange bekannt, jedoch bei 10 Prozent der behandelten Patienten wahrscheinlich oder sicher vorliegend. Hier muss eindeutig mehr Forschung sein, hier muss abgewogen werden, wie sich das bei breiter Anwendung auswirkt.

Wir sind viel zu wenig erfahren mit der Substanz, wir haben viel zu wenig Daten, und der klinische Effekt, der nützliche Effekt ist aus meiner Sicht zu gering, um hier voreilig eine andere Reihenfolge oder einen früheren Einsatz für das Prüfmedikament zuzulassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, Sie sind nicht einverstanden mit dem, was Herr Professor Wiedemann jetzt gerade gesagt hat, entnahm ich Ihrer Mimik, die Sie zwischenzeitlich mal offenbart hatten. Möchten Sie sofort antworten?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ja, ich möchte sofort antworten. – Ich verstehe, was gemeint ist. Es geht um den Metaboliten, SN-38, und um die weitere Metabolisierung. Da, so muss ich jetzt aber ehrlicherweise sagen, beschäftigen wir uns mehr mit der Spitze des Eisbergs als mit dem Eisberg, denn wir haben uns in den letzten 25 Jahren auch nicht um Irinotecan und seine Metaboliten diesbezüglich gekümmert. Dann hätten wir da anfangen müssen und nicht bei einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Auch da haben wir jetzt keine bundesweite Testung; die haben wir auf DPD fabriziert, was immerhin häufiger ist als diese Varianzen beim Metabolismus von Irinotecan und seinen weiteren Metaboliten. Da gehe ich jetzt – ich bin kein Pharmakologe, habe mich aber auch damit beschäftigt – so nicht mit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich habe etwas gezuckt bei der Publikation der EVER-Studie, die jetzt mit in die Nutzenbewertung einbezogen werden soll. Wir haben ja eigentlich alle gelernt, dass man bei Publikationen abwarten soll, bis die Vollpublikation da ist, einschließlich Peer Review, und man sich dann das Ganze ansieht. Es besteht doch die Möglichkeit, dass man dann das Ganze vielleicht auch etwas zu rosig sieht, was auf dem Kongress berichtet wurde. Also, eine Nutzenbewertung, bei der es auch um einiges geht, aufgrund von Daten, die noch nicht voll publiziert sind und zu denen noch kein Peer-Review gelaufen ist, halte ich für gewagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Na ja, Herr Spehn, die Daten wurden ja jetzt vorgelegt. Wir machen in der frühen Nutzenbewertung häufiger auch Datenschnitte, die zum Beispiel eben nicht gerade so veröffentlicht wurden, oder andere Teilpopulationen.

Man muss auch sagen, die Veröffentlichungen und auch die Zulassung von Sacituzumab in dieser Linie auf Grundlage der TROPiCS-Studie beruht auch auf der Gesamtpopulation. Da wird ja auch der OS-Vorteil berichtet. Wir haben also schon ein bisschen andere Zuschnitte. Insofern haben wir da eine gewisse Flexibilität; ansonsten hätten wir Probleme mit unseren Bewertungen. Dazu gibt es auch kein Peer-Review, aber wir bemühen uns. Deshalb sind Sie ja da, damit Sie uns unterstützen können.

Ja, das mit der früheren Linie war nur eine Interessenfrage mit der früheren Linie, weil es zum Beispiel bei der Targeted Therapy for Breast Cancer auch früher eingesetzt wird – deshalb bin ich auf die Idee gekommen –; da wird es ja schon in der Third Line eingesetzt. – Dann vielen Dank; ich habe eigentlich keine Fragen mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Das Erste betrifft noch einmal die nachgereichten Daten. – Sie haben für die Studie EVER und auch für die Metaanalyse teilweise stratifizierte und teilweise nicht stratifizierte Auswertungen vorgelegt. Ursprünglich geplant laut Stellungnahme war, das alles unstratifiziert auszuwerten. Aber auch für die Teilpopulation unter Herausrechnung der Patienten ohne CDK4/6-Inhibitoren in der Vorbehandlung gibt es teilweise stratifizierte Auswertungen. Also, ich habe mich da ein bisschen gewundert, dass das teilweise so und teilweise anders gehandhabt wurde. Was war tatsächlich geplant, und wieso haben Sie nicht durchgehend das eine oder das andere gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bierl, bitte.

Frau Bierl (Gilead): Wie Sie richtig gesagt haben, waren unstratifizierte Analysen geplant. Bei der EVER alleine war das durch die kurze Zeit, in der wir die Analysen gefahren haben, vielleicht etwas durcheinandergeraten. Wir hatten für die PROs, also für den EORTC QLQ-C30, in der Stellungnahme ursprünglich stratifizierte Analysen für die EVER allein eingereicht. Wir hätten diese auch unstratifiziert und könnten sie nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Zweite Frage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das betrifft die Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte. Vor der Protokolländerung 4 war es ja so geplant, sie bis zur Progression der Folgetherapie zu erheben, nach Protokolländerung 4 oder Protokollversion 4 nur noch 30 Tage nach Behandlungsende. Für die Erhebung von PROs ist natürlich relevant, möglichst lange Nachbeobachtungszeiten zu haben, einfach deshalb, um auch insgesamt mehr Informationen zu erhalten. Können Sie mal erläutern, wie es zu dieser Änderung gekommen ist, warum Sie sie vorgenommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bierl.

Frau Bierl (Gilead): Ich vermute, Sie beziehen sich auf die TROPiCS; Sie haben die Studie nicht genau genannt. Das haben wir auch schon in der Stellungnahme erläutert: Es war als Angleichung an die Safety-Erhebungen vorgesehen, dass die PROs laufend bis zum Behandlungsende plus 30 Tage erfasst werden. Diese Änderung galt allerdings auch schon ab Amendment 3, muss ich sagen; das war also schon etwas früher als Amendment 4.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, diese Antwort haben Sie schon in der Stellungnahme gegeben, aber richtig nachvollziehen kann ich sie, ehrlich gesagt, nicht. Die Angleichung an die Safety-

Daten ist ja nicht notwendig. Es gibt verschiedene Beispiele, wo in Studien die PROs länger erhoben werden als die Nebenwirkungen. Deswegen erschließt sich mir dieses Argument nicht ganz. Aber ich nehme das erst einmal so hin. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich will vielleicht dazu auch noch einmal etwas ergänzen, einfach damit es hier so klargestellt wird; wir werden Sie ja noch öfter in Bewertungen sehen, nehme ich an: Es ist problematischer, wenn man Safety-Ergebnisse unter einer Folgetherapie erhebt, als wenn man Morbidität oder Lebensqualität auch über den Beginn einer Folgetherapie oder über Progress hinaus erhebt. Im Gegenteil, da will man es manchmal auch sehen, wenn man sagt, dem Patienten geht es nach dem Progress schlechter. Bei Safety muss man da etwas differenzierter herangehen. Also, das ist nicht das Gleiche, wollte ich nur sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich sehe keine Fragen, Anmerkungen, Bemerkungen oder Kritikpunkte mehr. – Dann dürfen Sie noch mal, Herr Welte. Überzeugen Sie uns final, geben Sie alles!

Herr Dr. Welte (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ganz herzlichen Dank für diese konstruktive Diskussion.

Aus unserer Perspektive konnte herausgearbeitet werden, dass die EVER-Studie wie auch die Metaanalysen der relevanten Teilpopulationen von EVER und TROPiCS-02 für die Nutzenbewertung relevant sind. Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass die Behandlung mit Sacituzumab Govitecan für die Patienten im Anwendungsgebiet, also Patienten, die nur noch sehr kurz zu leben haben, einen großen Fortschritt bietet: längeres Leben mit besserer Lebensqualität. Das ist ja eigentlich das, was wir uns immer wünschen.

Damit möchte ich auch schon schließen. Noch einmal ganz herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und bis zum nächsten Mal!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank zum einen an die Vertreter des pU und zum anderen an Frau Lüftner und die beiden Vertreter der AkdÄ dafür, dass Sie uns eben auch medizinisch-fachliche Fragen beantwortet haben. Wir werden das zu diskutieren haben.

Zu den Dingen, die Sie noch nachreichen wollten, Herr Welte: Übermitteln Sie es bis zum Ende der Woche, also as soon as possible, weil wir ja doch mit dem weiteren Bewertungsverfahren ein bisschen unter Zeitdruck stehen. Da müssen wir mal schauen, inwieweit wir mit der Metaanalyse dann am Ende des Tages weitere Evidenz der Bewertung zugrunde legen können oder ob das nicht möglich ist. Das wird sich, wie gesagt, in den weiteren Beratungen zeigen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Herr Dr. Welte (Gilead): Eine ganz kurze Nachfrage. Ist „Ende dieser Woche“ Freitag End of Business? Wir hatten auch schon mal Samstag 11:52 Uhr ausgemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können es auch Samstag 13:04 Uhr schicken.

Herr Dr. Welte (Gilead): Wunderbar, danke!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber nach 13:04 Uhr nehme ich es nicht mehr an. – Okay, alles klar.

Schluss der Anhörung: 15:21 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-134 Sacituzumab govitecan

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Sacituzumab govitecan zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für:

- das HER2-positive Mammakarzinom
- die endokrin-basierte Therapie

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
- Talazoparib: Beschluss vom 20. November 2020

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung):

- Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- Protonentherapie beim Mammakarzinom

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Sacituzumab govitecan zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sacituzumab govitecan TRODELVY®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> TRODELVY ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom • [...]
Capecitabin L01BC06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. • als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Sacituzumab govitecan

zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	<p>Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <p>Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms <p>Endoxan überzogene Tabletten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms <p>[...]</p>
Docetaxel L01CD02 TAXOTERE®	<p><i>Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.• Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.• Docetaxel ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. <p>[...]</p>
Doxorubicin L01DB01 generisch	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mammakarzinom• [...] <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Doxorubicin	<p>Caelyx ist indiziert:</p>

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Sacituzumab govitecan zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

(liposomal) L01DB01 Caelyx®	<ul style="list-style-type: none"> Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
Epirubicin L01DB03 generisch	<p>Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mammakarzinom [...]
Eribulin L01XX41 HALAVEN®	<p>HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p>
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	<p><i>Mammakarzinom</i></p> <p>Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.</p> <p>[...]</p>
Methotrexat L01BA01 generisch	<p><i>Mammakarzinome</i></p> <p>In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.</p> <p>[...]</p>
Mitomycin L01DC03 generisch	<p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt.</p> <p>Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Sacituzumab govitecan zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	<ul style="list-style-type: none"> • [...]
Mitoxantron L01DB07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms • [...]
nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).
Paclitaxel L01CD01 generisch	<i>Mammakarzinom</i> Als Monotherapie ist Paclitaxel angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen. [...]
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war) • [...]
Vincristin L01CA02 Vincristin-Teva®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> • soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom. • [...]
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Sacituzumab govitecan zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

- [...]

PARP-Inhibitoren

Olaparib L01XX46 Lynparza®	<i>Mammakarzinom</i> Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.
Talazoparib L01XX60 Talzenna®	Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

PI3K-Inhibitoren

Alpelisib L01XX65 Piqray® ¹	Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt Abschnitt 5.1).
--	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-134 (Sacituzumab govitecan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews.....	8
3.3 Systematische Reviews	8
3.4 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	21
Referenzen	23

Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAP	Capecitabin
CHE	Chemotherapy
DOC	Docetexal
DOX	Doxorubicin
ER	Estrogen receptpr
ERCI	ECRI Guidelines Trust
FAC	Cyclophosphamide
5'-FU	5'-Fluorouracil (5'-FU)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormone receptor
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LR	Locally Recurrent
MBC	Metastatic breast cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PAC	Paclitaxel
PFS	Progression-Free Survival
PR	Progesteron receptor
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRA	Trastuzumab
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 2790 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2010 [1] .

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau vom 20. Mai 2010.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Die Anlage VI wird im Teil B (Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off -Label -Use) nicht verordnungsfähig sind) wie folgt ergänzt: „IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“

G-BA, 2015 [5] .

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 – Eribulin.

Anwendungsgebiet

HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

[Neues Anwendungsgebiet: Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebietes auf Patienten, bei denen nach einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (Anwendung in einer früheren Therapielinie). Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet.]

Vergleichstherapie

Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:

patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin

Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen:

patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie

Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist:

Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem

Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:

Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2020 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Januar 2020 - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-negativ).

Anwendungsgebiet

Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-) vom 20. November 2020.

Anwendungsgebiet

Talzena wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2- Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
 - Capecitabin oder
 - Eribulin oder
 - Vinorelbin oder
 - eine Anthrazyklin - oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Talazoparib gegenüber Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2021 [2].

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) vom 17.06.2006, zuletzt geändert am 20.11.2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.02.2021 B6), in Kraft getreten am 20.02.2021

§ 4 Ausgeschlossene Methoden

- (1) Im Rahmen der Krankenhausbehandlung sind folgende Methoden von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen, wobei die Durchführung klinischer Studien hiervon unberührt bleibt:

3 Protonentherapie

3.1 Protonentherapie bei Hirnmetastasen

3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [6].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, 08.2019, AWMF-Registernummer 032-045OL.

Fragestellung

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der Leitlinie ist die gleichbleibend hohe epidemiologische Bedeutung des Mammakarzinoms und die damit verbundene Krankheitslast.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Aktualisierung der LL-Version von 2017
- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.
- Recherche/Suchzeitraum:
- Recherche nach Leitlinien, die nach Nov. 2013 veröffentlicht wurden, in Datenbanken von G-I-N, NGC, NICE, Library NHS, SIGN u.a. im Juni 2015 und Oktober 2015 (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG),
- AGREE-II-Bewertung der identifizierten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von $\geq 50\%$ der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II (Bewertung durch 2 Begutachter)
- Recherche nach Primärliteratur und systematischen Reviews in Medline, CDSR, CENTRAL, DARE; Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung der Literatur: SIGN-Checklisten für SR, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung (in Anlehnung an das Schema des Oxford Centre of Evidences-based Medicine)
- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Konsensusstärke:

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

- Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der auf Expertenkonsens beruhenden Empfehlungen wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke ergibt sich hier aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann).

Empfehlungen

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Kriterien vor einer Chemotherapie

5.34.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vortherapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
	Starker Konsens

Toxizitätsbeurteilung

5.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Bildgebung) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6–12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse erfolgen. Im Verlauf können bei anhaltender Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden.
	Starker Konsens

Modifikation der Chemotherapie

5.36.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Unterbrechung der Therapie sollte bei klinisch relevanter Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen. Ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollte ohne nachgewiesene Progression oder ohne nicht tolerable Toxizität nicht erfolgen.
	Starker Konsens

Polychemotherapie/Kombinationstherapie

5.37.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine sequentielle Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence 1a	De-novo-Recherche: [1032, 1033]
	Starker Konsens

5.38.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1034-1039]
	Starker Konsens

5.39.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1003], [1032]
	Starker Konsens

5.40.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe, Taxane und Vinorelbin. Bei einer Polychemotherapie können diese Substanzen untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Es sollten allerdings nur in Studien überprüfte Kombinationen eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Mammakarzinom des Mannes (Hinweis: Keine konkreten Empfehlungen zur Fragestellung)

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung, gefördert werden.
	Starker Konsens

9.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf maligne Befunde durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschalldiagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT liegen keine Daten vor.
	Starker Konsens

9.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die weiterführende Diagnostik und das Staging/ Ausbreitungsdiagnostik soll bei Brust- und Axillabefunden entsprechend der Empfehlung für Frauen erfolgen, wobei zum diagnostischen Einsatz von KM-MRT keine Daten vorliegen.
	Starker Konsens

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>a.) Die Therapie bei metastasierter Erkrankung sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen.</p> <p>b.) Es ist unklar, ob Aromatasehemmer ohne Suppression der testikulären Funktion beim Mann ausreichend wirksam sind. Daher sollten Aromatasehemmer in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion gegeben werden.</p>
	Starker Konsens

National Institute for Health and Care Excellence, 2009 [7].

NICE

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.

Fragestellung

What is the choice of 1st line treatment for patients with metastatic breast cancer, endocrine therapy or chemotherapy?

Combination vs (i) sequential or (ii) single chemotherapy regimes:

Which is most effective at treating patients with metastatic breast cancer – combination chemotherapy or sequential single-agent chemotherapy

Which is the most effective at treating patients with metastatic breast cancer – single vs combination chemotherapy.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: We checked this guideline in January 2018. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were included in the literature search: The Cochrane Library, Medline and Premedline 1950 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1980 onwards, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) 1982 onwards, Allied & Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards, British Nursing Index (BNI) 1994 onwards, Psycinfo 1806 onwards, Web of Science 1970 onwards. [specifically Science Citation Index Expanded, (SCI-EXPANDED) and Social Sciences Citation Index (SSCI)], System for Information on Grey Literature In Europe (SIGLE) 1980–2005, Biomed Central 1997 onwards, National Research Register (NRR), Current Controlled Trials
- Aktualisierung ab 30.06.2008

LoE/GoR

- SIGN criteria for systematic reviews/meta-analyses and randomised control trials (Table A).

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies; high-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: ‘NICE guidelines manual’ (NICE 2007).

- Agreeing the Recommendations: For each clinical question the GDG were presented with a summary of the clinical evidence, and where appropriate economic evidence, derived from the studies reviewed and appraised. From this information the GDG were able to derive the guideline recommendations. The link between the evidence and the view of the GDG in making each recommendation is made explicit in the accompanying qualifying statement.
- The way we have chosen to do this is by writing a ‘qualifying statement’ to accompany every recommendation and will usually cover:
 - the strength of evidence about benefits and harms for the intervention being considered
 - the degree of consensus within the Guideline Development Group (GDG)
 - the costs and cost-effectiveness (if formally assessed by the health economics team).
- Where evidence was weak or lacking the GDG agreed the final recommendations through informal consensus. To avoid giving the impression that higher-grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Methodische Hinweise

Die Empfehlungen der LL wurden auf ihre Aktualität überprüft und als weiterhin gültig angesehen. Daher werden die Empfehlungen aus der LL 2009 hier mit aufgeführt. (...) After considering all the evidence and views of topic experts and stakeholders, we decided that an update is not necessary for this guideline.

Empfehlungen

Recommendation:

On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy.

Qualifying statement: These recommendations are based on limited randomised trial evidence and GDG consensus.

Recommendation:

Consider using combination chemotherapy to treat patients with advanced breast cancer for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.

Qualifying statement: This recommendation is based on randomised trial evidence confirming increased response rate and toxicity from combination chemotherapy and uncertainty over overall survival benefit compared with sequential single agent chemotherapy.

Clinical Evidence:

Combination versus sequential chemotherapy

Evidence for comparing single chemotherapy with sequential chemotherapy comprised five RCTs (Creech et al. 1979; Chlebowski et al. 1979; Sledge et al. 2003; Smalley et al. 1976 and Baker et al. 1974) and one observational study (Chlebowski et al. 1989). The older studies were not always very stringently reported.

Two small, poor quality trials (Baker et al. 1974 and Creech et al. 1979) found no significant difference in tumour response, response duration, time to progression or overall survival when chemotherapy agents were given together or sequentially (on disease progression). Two other studies (Chlebowski et al. 1979 and Smalley et al. 1976) and a retrospective analysis of their data (Chlebowski et al. 1989) showed that whilst combined therapy resulted in superior tumour response and apparently significantly longer median overall survival, follow-up revealed that long term survival was no different between study arms. One large RCT (Sledge et al. 2003) demonstrated that combining anthracycline and taxane, rather than giving the drugs sequentially in either order, resulted in a better tumour response and superior time to progression but did not improve median overall survival. Consistently, adverse events due to combined therapy were reported as being more numerous or of greater severity than those experienced with single agents.

Referenzen

Creech RH, et al (1979) Low dose chemotherapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide., adriamycin., methotrexate., 5-fluorouracil (CAMF) versus sequential cyclophosphamide., methotrexate., 5-fluorouracil (CMF) and adriamycin. *Cancer* 43(1): 51–59. – nonchemotherapy treated patients
 Chlebowski RT, et al. (1979) Survival of patients with metastatic breast cancer treated with either combination or sequential chemotherapy. *Cancer Res* 39(11): 4503–4506. - no prior cytotoxic chemotherapy;
 Sledge GW, et al. (2003) Phase III trial of doxorubicin., paclitaxel., and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21(4): 588–592.
 Smalley RV, et al (1976) Combination versus sequential five-drug chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. *Cancer Res* 36 (11 Pt 1): 3911–3916. - previously untreated with cytotoxic chemotherapy
 Baker LH, et al. (1974) Evaluation of combination vs. sequential cytotoxic chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer (Philad)* 33(2): 513–518. – fast ausschließlich ohne vorhergehende Chemotherapie

Combined versus single chemotherapy regimes

Evidence for comparing single chemotherapy with combined chemotherapy comprised one very high quality systematic review (n > 7,000 study participants) (Carrick et al. 2005), a more modest systematic review (Takeda et al. 2007), three RCTs (Eijertsen et al. 2004; Pacilio et al. 2006 and Martin et al. 2007) and two post-study papers published from the pivotal trial by O’Shaughnessy et al. 2002 (Leonard et al. 2006 and Miles et al. 2004).

Good evidence suggests that the relative risk of death was significantly reduced for patients given combined chemotherapy agents compared with single drugs as first- or second-line treatment. The advantage was greatest for combinations which did not include their comparator. Combined therapies containing anthracyclines or alkylating agents were significantly better at reducing the relative risk of death whereas taxanes did not improve survival as part of a combined therapy. RCT evidence from three trials showed that first-line treatment with combined therapies including an anthracycline and/or taxane compared with the same anthracycline or taxane, provided no survival advantages but were associated with higher levels of adverse events.

Quality of life outcomes were equivocal. Similarly, a small RCT compared second-line (or higher) combined therapy of vinorelbine and gemcitabine with vinorelbine alone and reported no significant difference in overall survival between arms but more adverse events with combined therapy. In contrast, a post-study analyses of long term patient outcomes from a trial of capecitabine (CAP) and docetaxel (DOC) vs DOC alone showed that either combined or sequential therapy with the two agents was significantly better in terms of survival than receiving DOC alone.

Referenzen

Carrick S, et al. (2005) Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In: Anonymous Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd. – Erst- und Folgelinien (Subgruppenanalyse mit vergleichbaren Ergebnissen)
 Takeda AL, et al. (2007) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 11 (19): iii-ixi. – “relapsed following treatment with anthracycline-based chemotherapy”
 Ejlertsen B, et al. (2004). Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *J Clin Oncol* (12): 2313–2320. - Erstlinie
 Pacilio C, et al. (2006). Is epirubicin effective in first-line chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC) after an epirubicin-containing adjuvant treatment? A single centre phase III trial. *Br J Cancer* 94: 1233–1236.

Martin M, et al. (2007) Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 8(3): 219–225. O'Shaughnessy J, et al. (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20(12): 2812–2823. Leonard R, et al. (2006) Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? *Ann Oncol* 17(9): 1379–1385. Miles D, et al. (2004) Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin Breast Cancer* 5(4): 273–278.

Recommendation

For patients with advanced breast cancer who are not suitable for anthracyclines (because they are contraindicated or because of prior anthracycline treatment either in the adjuvant or metastatic setting), systemic chemotherapy should be offered in the following sequence:

- first line: single-agent docetaxel
- second line: single-agent vinorelbine or capecitabine
- third line: single-agent capecitabine or vinorelbine (whichever was not used as second-line treatment).

Qualifying statement: This recommendation was based on the findings of a health economic analysis that compared the cost-effectiveness of various sequences of single-agent and combination chemotherapy regimens, for patients who are anthracycline resistant or for whom anthracycline therapy is contraindicated.

While it was acknowledged that there is no direct evidence comparing alternative chemotherapy sequences, the GDG considered it important to explore the cost effectiveness of plausible sequences using the best available data. An indirect treatment comparison methodology was an important component of this, but it was restricted to an assessment of the relative effectiveness of alternative first-line treatments based on the available RCT data.

Clinical Evidence:

Vinorelbine

The level of evidence on the use of vinorelbine (VIN) as a monotherapy or in combination with other agents is generally of very poor quality consisting mainly of low patient number, non-comparative phase II trials or small RCTs. As such, the findings from these studies should be interpreted with caution. The majority of patients were believed to have had prior anthracycline therapy.

One small, statistically underpowered RCT (Pajk et al. 2008) compared VIN with capecitabine (CAP) in a small number of heavily pre-treated women and reported no significant difference in response or survival outcomes but more adverse events (particularly neutropenia) in the VIN group. Two poor quality phase II studies evaluated VIN for women with metastatic disease (Udom et al. 2000 and Zelek et al. 2001) finding that as second- or third-line treatment response rates of up to 41%, response duration of 4 months and time to progression of ~2.75 months were reported.

Vinorelbine combined therapy:

Two poor to moderate quality RCTs tested VIN in combination with 5'-fluorouracil (5'-FU) vs docetaxel (DOC) (Bonnetterre et al. 2002) or gemcitabine (GEM) vs VIN (Martin et al. 2007). VIN and 5'-FU combined resulted in similar treatment outcomes as DOC monotherapy but with a higher incidence of neutropenia. VIN and GEM resulted in superior progression-free survival, but not significantly different overall survival or response duration, compared with VIN alone.

Thirteen poor to moderate quality phase II, non-comparative, studies described VIN combined with: trastuzumab (TRZ) (Burstein et al. 2003; Chan et al. 2006; Jahanzeb et al. 2002; Bartsch et al. 2007; De Maio et al. 2007 and Catania et al. 2007b), CAP (Ghosn et al. 2006 and Davis 2007), DOC (Mayordomo et al. 2004), GEM (Ardavanis et al. 2007 and Colomer et al. 2006), 5'-FU (Stuart 2008), mitozantrone (Onyenadum et al. 2007), cisplatin followed by DOC (Shamseddine et al. 2006) and CAP followed by DOC (Ghosn et al. 2008).

For all phase II combination studies, the overall tumour response rates ranged from 33-75%, median overall survival from 13-35.8 months, median response duration from 2.6-17.5 months, median time to progression (reported in two studies) from 6.6-8.6 months and median progression-free survival (reported in two studies) from 9.6-9.9 months. The most commonly reported adverse events attributed to VIN were neutropenia, nausea and vomiting and alopecia.

Referenzen

Pajk B, Cufer T, Canney P, Ellis P, Cameron D, et al. (2008) Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *Breast* 17: 180–185.

Udom DI, Vigushin DM, Linardou H, Graham H, Palmieri C et al. (2000) Two weekly vinorelbine: administration in patients who have received at least two prior chemotherapy regimes for advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 36: 177–182.

Zelek L, Barthier S, Riofrio M, Fizazi K, Rixe O, et al. (2001) Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. [see comment]. *Cancer* 92: 2267–2272.

Bonneterre J, Roché H, Monnier A, Guastalla JP, Namer M, Fargeot P et al. (2002) Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Brit J Cancer*. 87: 1210–1215.

Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, et al. (2007) Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 8(3): 219–225.

Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, et al. (2003) Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 21: 2889–2895.

Chan A, Martin M, Untch M, Gil MG, Guillem-Porta V, et al. (2006) Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Brit J Cancer* 95: 788–793.

Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, Irwin DH, Speyer J, et al. (2002) Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *The Oncologist* 7: 410–417.

Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Bachleitner-Hoffmann T, et al. (2007) Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 102: 375–381.

De Maio ME, Pacilio C, Gravina A, Morabito A, Di Rella F, et al. (2007) Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer* 7: 50.

Catania C, Medici M, Magni E, Munzone E, Cardinale D, et al. (2007b) Optimizing clinical care of patients with metastatic breast cancer: a new oral vinorelbine plus trastuzumab combination. *Ann Oncol* 18: 1969–1975.

Ghosh M, Kattan J, Farhat F, Younes F and Gasmi J (2006) Phase II trial of capecitabine and vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res* 26: 2451–2456.

Davis AJ (2007) Multicenter phase II study of combination chemotherapy with capecitabine and intravenous vinorelbine in patients with pretreated metastatic breast cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 3: 37–43.

Mayordomo JI, Milla A, Morales S, Yubero A, Lorenzo A, et al. (2004) Biweekly docetaxel and vinorelbine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 5: 131–135.

Ardavanis A, Kountourakis P, Maliou S, Vassilakopoulou M, Basioukas S, et al. (2007) Gemcitabine and oral vinorelbine as salvage treatment in patients with advanced anthracycline- and taxane-pretreated breast cancer. *Anticancer Res* 27: 2989–2992.

Colomer R, Llombart-Cussac A, Tusquets I, Rifa J, Mayordomo JI, et al. (2006) Biweekly gemcitabine plus vinorelbine in first-line metastatic breast cancer: efficacy and correlation with HER2 extracellular domain. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico* 8: 896–902

Stuart NSA (2008) Vinorelbine and infusional 5-fluorouracil in anthracycline and taxane pre-treated metastatic breast cancer. *Clin Oncol* 20: 152–156.

Onyenadum A, Gogas H, Markopoulos C, Bafaloukos D, Aravantinos G, et al. (2007) Mitozantrone plus vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Chemother* 19: 582–589.

Shamseddine AI, Otrrock ZK, Khalifeh MJ, Yassine HR, Charafeddine M, et al. (2006) A clinical phase II study of a non-anthracycline sequential combination of cisplatin-vinorelbine followed by docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. *Oncology* 70:330–338.

Capecitabine:

The level of evidence on the use of CAP as a monotherapy is generally of poor quality consisting mainly of low patient number, non-comparative phase II studies. Evidence for capecitabine in combination with DOC consists of one good phase III RCT. As such, the findings from these studies should be interpreted with caution.

Capecitabine monotherapy:

Nine phase II studies (El Helw and Coleman, 2005; Fumoleau et al. 2004; Lee et al. 2004; Pierga et al. 2004; Reichardt et al. 2003; Wist et al. 2004; Sezgin et al. 2007; Venturini et al. 2007 and Yap et al. 2007) and one retrospective case series (Leonard et al. 2002) were identified.

The majority of patients are believed to have been treated with anthracycline and taxane. Across all studies, the overall tumour response rates ranged from 10-42%, median overall survival from 9.4-18.1 months, median response duration from 3.8-15.4 months and median time to progression from 3.5-6.6 months. The most commonly reported adverse event was hand-foot syndrome which at grade 3/4 occurred in up to 21% of patients.

Capecitabine combined therapy:

The evidence for combined therapy with CAP and DOC comprised one phase III RCT (Chan, 2005) three phase II studies (Mackey et al. 2004; Silva et al. 2008 and Mrozek et al. 2006) and a retrospective analysis of post-study data (Miles et al. 2004).

The RCT compared CAP and DOC with gemcitabine and DOC and reported no significant difference between study arms in overall response rate, median time to treatment failure or response duration. There were higher levels of hand-foot syndrome and diarrhoea in the CAP and DOC arm. The phase II studies offered poor quality and conflicting evidence on reduced doses of CAP and DOC reporting overall tumour response rates ranging from 44-50%, median overall survival of ~19 months (1 study), median response duration of ~9.1 months (1 study) and median time to progression of ~5.5 months (1 study). A post study analysis (Miles et al. 2004) of a pivotal RCT (O'Shaughnessy et al. 2002) confirmed a survival advantage with CAP and DOC, either combined or sequentially, when compared with either agent as monotherapy.

Referenzen

- El-Helw L and Coleman RE (2005) Reduced dose capecitabine is an effective and well-tolerated treatment in patients with metastatic breast cancer. *Breast* 14: 368–374.
- Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, Dieras V, Orfeuvre H, et al. (2004) Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 40: 536–542.
- Lee SH, Lee J, Park J, Park SH, Lee KE, et al. (2004) Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Med Oncol* 21: 223–231.
- Pierga JY, Fumoleau P, Brewer Y, Zelek L, Martin D, et al. (2004) Efficacy and safety of single agent capecitabine in pretreated metastatic breast cancer patients from the French compassionate use program. *Breast Cancer Research & Treatment* 88: 117–129.
- Reichardt P, von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kolbl H, et al. (2003) Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol* 14: 1227–1233.
- Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, Risberg T, Bremnes Y et al. (2004) Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 43: 186–189.
- Sezgin C, Kurt E, Evrensel T, Ozdemir N, Manavoglu O et al. (2007) Efficacy of lower dose capecitabine in patients with metastatic breast cancer and factors influencing therapeutic response and outcome. *South Med J* 100: 27–32.
- Venturini M, Paridaens R, Rossner D, Vaslamatzis MM, Nortier JW, et al. (2007) An open-label, multicenter study of outpatient capecitabine monotherapy in 631 patients with pretreated advanced breast cancer. *Oncology* 72: 51–57
- Yap YS, Kendall A, Walsh G, Banerji U, Johnston SR, et al. (2007) Clinical efficacy of capecitabine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer--how low can you go? *Breast* 16: 420–424.
- Leonard RC, Twelves C, Breddy J, Chaturvedi A, Hutcheon A, et al. (2002) Capecitabine named-patient programme for patients with advanced breast cancer. The UK experience. *Eur J Cancer* 38: 2020–2024.
- Chan S (2005) Gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel for patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: a review of the results of a European Phase III trial. *Ejc Supplements* 3: 17–21.
- Mackey JR, Tonkin KS, Koski SL, Scarfe AG, Smylie MGB, et al. (2004) Final results of a phase II clinical trial of weekly docetaxel in combination with capecitabine in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 5: 287–292.

Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Cervantes G, Mauriac L, et al. (2004) Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin Breast Cancer* 5(4): 273–278.

Taxanes

There was good quality evidence on the use of taxanes as first- or second-line monotherapy or in combination, comprising a high quality Cancer Care Ontario guideline (Verma et al. 2003), two good systematic reviews (Gherzi et al. 2005 and Bria et al. 2005) and four RCTs (Lin et al. 2007; Cassier et al. 2008; Bontenbal et al. 2005 and Jones et al. 2005). The total patient number exceeded 15,000. Anthracycline naïve women did not derive any benefit from paclitaxel (PAC) as first line monotherapy compared with controls.

A large systematic review (Verma et al. 2003) found that for anthracycline naïve patients, when taxanes were added to anthracycline based regimes, there were no significant differences in time to progression (TTP) or overall survival (OS) but tumour response was significantly improved. However, PAC and doxorubicin (DOX) combined therapy resulted in superior median OS and TTP compared with 5'-FU, DOX and cyclophosphamide (FAC) combined. There was no evidence to suggest a significant difference in quality of life between DOC and PAC when either was combined with anthracycline as first-line therapy.

One moderate RCT (Bontenbal et al. 2005) demonstrated that DOX and DOC combined therapy in first line treatment of advanced disease resulted in superior tumour response and clinical benefit, when compared with FAC. Time to event analyses also showed significant reductions in the risk of death and time to progression with AT therapy compared to FAC but there were more reports of febrile neutropenia with FAC.

Meta-analysis demonstrated significant improvements in TTP, tumour response and time to treatment failure in favour of taxane containing regimes compared with non-taxane containing regimes and a borderline advantage in OS. However, statistical significance for OS and TTP was lost when only first-line therapy with taxanes was considered.

Taxanes and taxane containing regimes were reported to have a higher incidence of neurotoxicity and leukopenia but fewer cases of nausea and vomiting than controls.

PAC monotherapy was preferable to mitomycin in terms of TTP but not other outcomes. DOC monotherapy correlated with improved OS (compared with combined mitomycin and vinblastine) and improved TTP and tumour response compared with several other multiagent therapies. Good RCT data (Jones et al. 2005) demonstrated a significant advantage in OS, TTP and response duration for patients on DOC versus PAC monotherapy although the tumour responses were similar. Another RCT (Cassier et al. 2008) found no significant differences in efficacy or survival outcomes between PAC and DOC as first-line therapy combined with DOX then given as monotherapy.

Referenzen:

Verma S, Trudeau M, Pritchard K, Oliver T, Robinson P et al. (2003). Role of taxanes in the management of metastatic breast cancer. *Curr Oncol* 10(2): 68–83.

Gherzi D, Wilcken N, Simes J and Donoghue E (2005) Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2*. Chichester (UK): John Wiley & Sons Ltd.

Bria E, Giannarelli D, Felici A, Peters WP, Nistico C, et al. (2005) Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 103(4): 672–679.

Lin YC, Chang HK, Chen JS, Wang HM, Yang TS et al. (2007) A phase II randomized study of two taxanes and cisplatin for metastatic breast cancer after anthracycline: a final analysis. *Jpn J Oncol* 37(1): 23–29.

Cassier PA, Chabaud S, Trillet-Lenoir V, Peaud PY, Tigaud JD, et al. (2008) A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 109: 343–350.

Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, et al. (2005) Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch community setting trial for the clinical trial group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 23: 7081–7088.

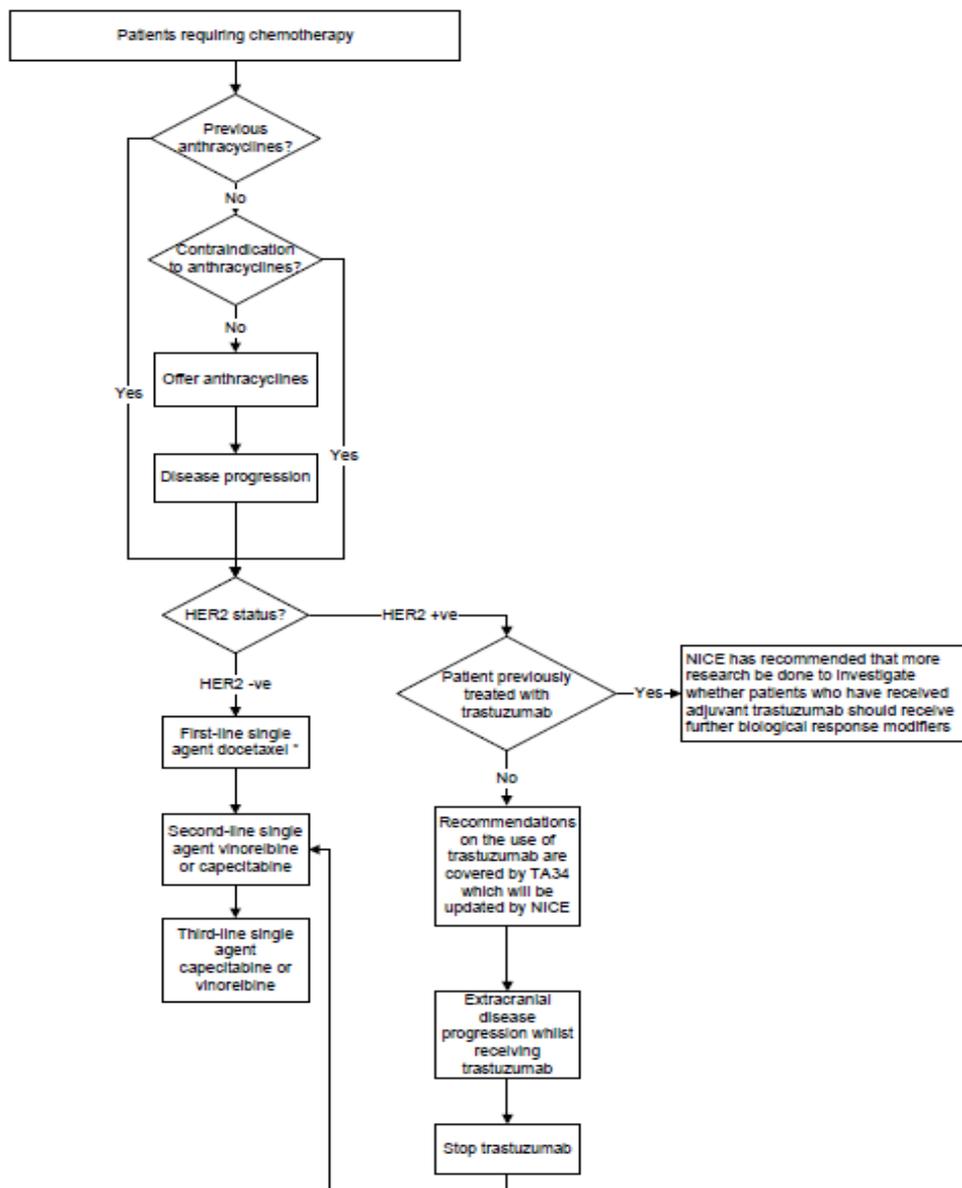
Recommendation:

Gemcitabine in combination with paclitaxel, within its licensed indication, is recommended as an option for the treatment of metastatic breast cancer only when docetaxel monotherapy or docetaxel plus capecitabine are also considered appropriate.

Qualifying statement: This recommendation is from ‘Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer’, NICE technology appraisal guidance 116 (2007). It was formulated by the technology appraisal and not by the guideline developers. It has been incorporated into this guideline in line with NICE procedures for developing clinical guidelines, and the evidence to support the recommendation can be found at www.nice.org.uk/TA116.

Therapiealgorithmus

Chemotherapy and biological therapy



* Consider combination therapy for patients for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021)
am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	(#1 OR (#2 AND #3)) AND #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
2	((breast[ti]) OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH)
3	(#1) OR #2
4	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
5	(#4) AND (((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
6	(#5) AND (((((((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab]) OR relaps*[tiab]) OR progression*[tiab]) OR progressive*[tiab]) OR disseminat*[tiab])
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#3 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR

	systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
10	((#9) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
7	(((#6) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 05.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) vom 17.06.2006, zuletzt geändert am 20.11.2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.02.2021 B6), in Kraft getreten am 20.02.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Januar 2020 - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom; HER2-negativ) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 21.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-463/2020-01-16_Geltende-Fassung_Olaparib_D-459.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. November 2020 - Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 21.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-554/2020-11-20_Geltende-Fassung_Talazoparib_D-545.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 - Eribulin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-128/2015-01-22_Geltende-Fassung_Eribulin_nAWG-ABfr_D-125.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 02.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.

7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 14.05.2021]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-134

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standard in der Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter besonderer Berücksichtigung der

- Biologie der Erkrankung
- Krankheitsaktivität / Symptomatik
- Vortherapie
- Komorbidität.

Fragestellung

Die Fragestellung ist sehr allgemein formuliert. Sie entspricht nicht mehr dem Stand des Wissens vor allem bezüglich der Biologie des metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinoms. Eine jetzt geplante klinische Studie sollte diese Erkenntnisse berücksichtigen.

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
 Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

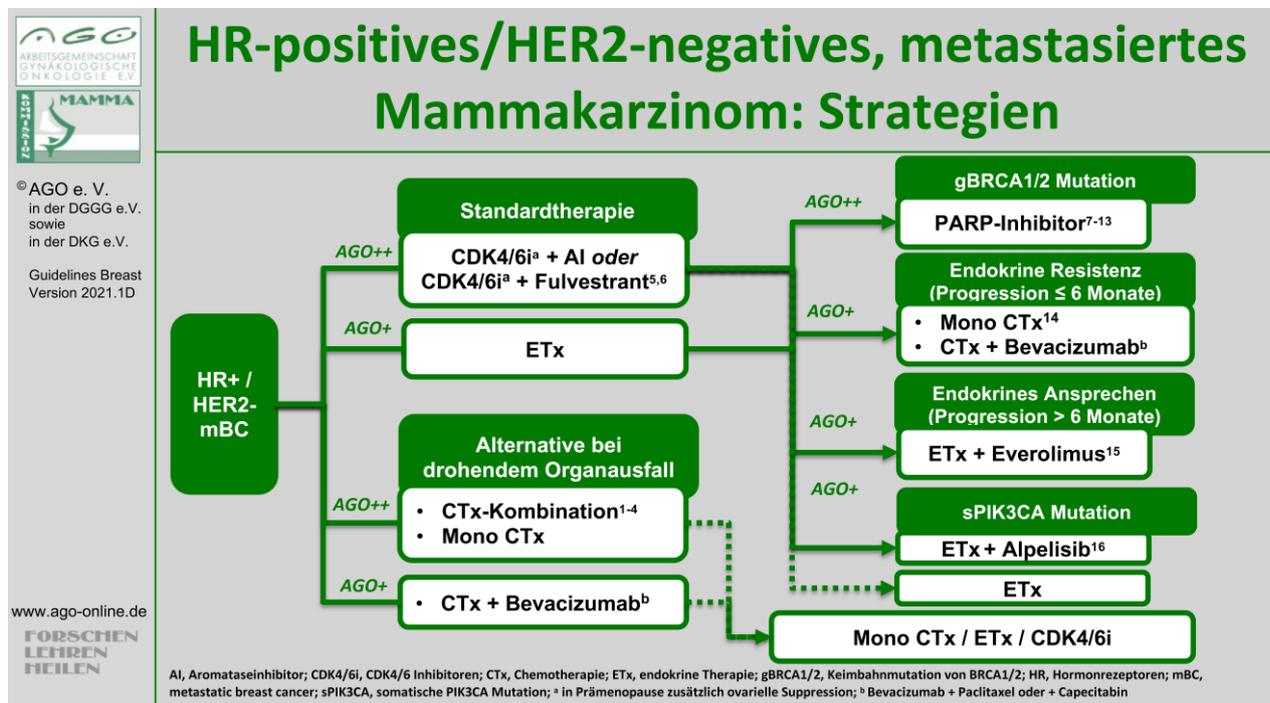
Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien

Stand des Wissens

Ein aktueller Algorithmus zu den Therapiestrategien beim HR+/HER2-, metastasierten Mammakarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiestruktur für HR+/HER2- Mammakarzinom [1]



Innerhalb der verschiedenen Strategien stehen folgende Arzneimittel zur Verfügung:

- Endokrine Therapie: Exemestan / Everolimus

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien

- PIK3CAmut: Fulvestrant / Alpelisib
- gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib
- Chemotherapie: Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin, (liposomale) Anthrazykline

Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen: Patienten mit mindestens 2 vorherigen systemischen Chemotherapie-Regimes im metastasierten Stadium, welche zuvor mit einem Taxan, einer Hormontherapie und einem CDK 4/6-Inhibitor behandelt worden sind (eine (neo)adjuvante Chemotherapie wird als Chemotherapie-Regime gezählt, sofern sich eine nicht resezierbare Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt). Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Nein

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der angegebenen Entscheidungsparameter enthalten.

Referenzen

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 201. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
2. Cardoso F, Paluch-Shimon F, Senkus E et al.: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 31:1623-1649, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010)

