

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 A

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

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	34
4.2.1 Fragestellung.....	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	36
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	85
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	86
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	89
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	98

4.3.1.3.1.3	Tumoransprechen – RCT.....	107
4.3.1.3.1.4	EQ-5D VAS – RCT.....	112
4.3.1.3.1.5	EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items – RCT.....	116
4.3.1.3.1.6	EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus – RCT.....	121
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	126
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	143
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben (Subgruppenanalysen) – RCT.....	155
4.3.1.3.2.2	Progressionsfreies Überleben (Subgruppenanalysen) – RCT.....	156
4.3.1.3.2.3	Tumoransprechen (Subgruppenanalysen) – RCT.....	157
4.3.1.3.2.4	EQ-5D VAS (Subgruppenanalysen) – RCT.....	159
4.3.1.3.2.5	EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items (Subgruppenanalysen) – RCT.....	160
4.3.1.3.2.6	EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus (Subgruppenanalysen) – RCT.....	162
4.3.1.3.2.7	Unerwünschte Ereignisse (Subgruppenanalysen) – RCT.....	164
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	172
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	173
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	173
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	173
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	173
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	174
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	174
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	177
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	177
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	177
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	177
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	177
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	178
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	179
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	180
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	180
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	180
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	180
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	181
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	181
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	181
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	182
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	182
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	183
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	183
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	184

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	202
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	202
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	202
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	202
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	203
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	203
4.6	Referenzliste.....	204
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		211
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		214
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		216
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		217
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		243
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		256
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen zur Studie TROPiCS-02.....		273

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzen von SG gegenüber TPC	18
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zbAM SG.....	37
Tabelle 4-3: Tumoransprechen des Mammakarzinoms nach RECIST Version 1.1- Kriterien	50
Tabelle 4-4: EORTC-QLQ-C30 Skalen/Items und Fragen.....	53
Tabelle 4-5: Relevante Subgruppenvariablen	60
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TROPiCS-02, ITT-Population)	73
Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TROPiCS-02, ITT-Population).....	76
Tabelle 4-15: Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TROPiCS-02, Safety-Population).....	77
Tabelle 4-16: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TROPiCS-02, ITT-Population).....	77
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-19: Operationalisierung von OS.....	89
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-21: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)	91

Tabelle 4-22: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation).....	94
Tabelle 4-23: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation, Zuordnung zu Gemcitabin oder keine Zuordnung zu Gemcitabin).....	95
Tabelle 4-24: Operationalisierung von PFS	98
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-26: Ergebnisse für PFS nach BICR-Bewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population).....	100
Tabelle 4-27: Ergebnisse für PFS nach BICR-Bewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation)	103
Tabelle 4-28: Ergebnisse für PFS nach Bewertung des Prüfarztes/der Prüfarztin (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population).....	106
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	107
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-31: Ergebnisse für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)	109
Tabelle 4-32: Ergebnisse für CBR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)	110
Tabelle 4-33: Ergebnisse für DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)	111
Tabelle 4-34: Operationalisierung von EQ-5D VAS	112
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Rücklauf) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02)	113
Tabelle 4-37: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	115
Tabelle 4-38: Operationalisierung von EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items	116
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-40: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items (Rücklauf) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02)	117
Tabelle 4-41: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)	119
Tabelle 4-42: Operationalisierung von EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	121

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-44: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	123
Tabelle 4-45: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation).....	124
Tabelle 4-46: Operationalisierung von UE	126
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)	128
Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	129
Tabelle 4-50: Ergebnisse für SUE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	130
Tabelle 4-51: Ergebnisse für schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	130
Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aufgetreten bei mindestens 10% oder 10 Patient/-innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	132
Tabelle 4-53: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT aufgetreten bei mindestens 5% oder 10 Patient/-innen in einem Studienarm mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	139
Tabelle 4-54: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT aufgetreten bei mindestens 5% oder 10 Patient/-innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)	140
Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	145
Tabelle 4-56: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie TROPiCS-02	146
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population).....	155
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für PFS (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population).....	156
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für ORR (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population).....	157
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für CBR (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population).....	159
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)	160

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	162
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	164
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	165
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	167
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population).....	170
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	174
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	174
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	175
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	175
Tabelle 4-71: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	176
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	178
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	178
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	179
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	179
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	181
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	181
Tabelle 4-78: Ausmaß des Zusatznutzen von SG gegenüber TPC	186
Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	202
Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TROPiCS-02.....	244
Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TROPiCS-02	257

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 2: KM-Kurven für OS (Studie TROPiCS-02, ITT-Population, Datenschnitt 01.07.2022).....	92
Abbildung 3: KM-Kurven für OS (Studie TROPiCS-02, ITT-Population, Datenschnitt 01.12.2022).....	93
Abbildung 4: KM-Kurven für OS (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation, Datenschnitt 01.07.2022).....	96
Abbildung 5: KM-Kurven für OS (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation, Datenschnitt 01.12.2022).....	97
Abbildung 6: KM-Kurven für PFS nach BICR-Bewertung (Studie TROPiCS-02, ITT-Population, Datenschnitt 03.01.2022)	101
Abbildung 7: KM-Kurven für PFS nach BICR-Bewertung (Studie TROPiCS-02, ITT-Population, Datenschnitt 01.07.2022)	102
Abbildung 8: KM-Kurven für PFS nach BICR-Bewertung (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation, Datenschnitt 03.01.2022)	104
Abbildung 9: KM-Kurven für PFS nach BICR-Bewertung (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation, Datenschnitt 01.07.2022)	105
Abbildung 10: KM-Kurven für EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus (Studie TROPiCS-02, Safety-Population, Datenschnitt 01.07.2022)	125
Abbildung 11: Flow-Chart für die Studie TROPiCS-02, Datenschnitt 01.07.2022.....	255

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT3	5-Hydroxytryptamin Typ 3
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ALP	Alkalin-Phosphat
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartataminotransferase
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body-Mass-Index
CAP	College of American Pathologists
CBR	Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate)
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTP	Klinisches Studienprotokoll
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Daten-Monitoring Komitee
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECG	Elektrokardiogram (Electrocardiogram)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EOT	End of Treatment
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensionen 5 Level Fragebogen
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
H1/2	Histamin 1/2
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT	Intention-to-treat
(I)ULN	(Institutionelle) Obergrenze des Normbereichs ([Institutional] Upper Limit of Normal)
i.v.	Intravenös
IWRS	Interaktives Webdialogsystem (Interactive Web-based Response System)
KI (CI)	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
KM	Kaplan-Meier

Abkürzung	Bedeutung
KOF	Körperoberfläche
Max	Maximum
MBC	Metastatic Breast Cancer
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Mixed-Effects Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
n.b.	Nicht berechnet
NE	Nicht erreicht oder nicht bestimmbar
NK1	Neurokinin 1
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression der Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QTc	QT-Intervall, korrigiert für Herzrate
QoL	Lebensqualität
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Abkürzung	Bedeutung
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease)
SG	Sacituzumab govitecan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
Std	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-Negative Breast Cancer)
TPC	Therapie nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRM	Tumorregister München
Trop-2	Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan (SG) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). SG wird angewendet als 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 [1].

Die nutzenbewertungsrelevante **Patientenpopulation** umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet erwachsene Patienten 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 [1].

Die zu bewertende **Intervention** ist die Monotherapie mit SG. Gemäß Fachinformation ist SG einmal an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht intravenös (i.v.) zu verabreichen. Die Behandlung mit SG soll bis zum Auftreten einer Progression oder inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden [1].

Als **zVT** legt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende Therapien fest:

- Capecitabin
- oder*
- Eribulin
- oder*
- Vinorelbin.

Daneben nennt der G-BA eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie als zVT für Patient/-innen, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.

Zusätzlich sieht die Gilead Sciences GmbH Trastuzumab-Deruxtecan als weitere zVT an. Gemäß den aktuellen Leitlinien und den Empfehlungen der AGO wird Trastuzumab-Deruxtecan zusätzlich zu den vom G-BA benannten zVT als weitere Therapieoption für Patient/-innen empfohlen, die einen HER2-low-Brustkrebs haben und zuvor eine Chemotherapie in der metastasierten Therapie erhielten. Die Therapie entspricht den Kriterien des G-BA zur Festlegung der zVT und sollte daher als solche berücksichtigt werden.

Für den Nachweis des Zusatznutzens werden **Capecitabin**, **Eribulin** und **Vinorelbin** herangezogen.

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter **Endpunkte** auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT). Folgende Endpunktkategorien und Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität: OS
- Morbidität
 - PFS
 - Tumoransprechen: ORR, CBR und DOR
 - EQ-5D VAS
 - Symptomatik: EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus
- Verträglichkeit:
 - Jegliche UE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
 - Schwere UE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
 - SUE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtrate)
 - UE von besonderem Interesse

Datenquellen

Die Identifizierung der für die Nutzenbewertung geeigneten Studien erfolgte über firmeninterne Informationsquellen der Gilead Sciences GmbH, eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine Studienregisterrecherche in den Portalen clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO).

Als Datenquellen dienen, sofern verfügbar, Studienberichte inklusive Appendizes und zusätzlich, wenn möglich, post hoc durchgeführte Analysen der relevanten Studien. Datenquellen für Studien, die ausschließlich über die bibliografische Literaturrecherche oder die systematische Studienregistersuche identifiziert werden, sind Publikationen und Registerinträge. Für schon identifizierte Studien werden außerdem Datenquellen auf der Seite des G-BA, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) und des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die einzuschließenden Studien wurden für die untersuchte Population wie folgt definiert:

- Population: Erwachsene Patienten 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
- Intervention: 10 mg/kg SG i.v. verabreicht an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus
- Vergleichstherapie: Eribulin oder Capecitabin oder Vinorelbin
- Patientenrelevante Endpunkte aus mindestens einer der folgenden Endpunktkategorien: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit
- Studientyp: RCT
- Studiendauer: keine Einschränkung
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

Ausschlusskriterium ist jeweils das Nicht-Erfüllen von mindestens einem der definierten Einschlusskriterien.

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

Die Studienbeschreibung erfolgte anhand der CONSORT-Kriterien. Zur Bewertung der Aussagekraft wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von SG wurde eine RCT identifiziert: Die Studie TROPiCS-02 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 3-Studie, 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 bei erwachsenen Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase, CDK)4/6-Inhibitor-Therapie, eine Endokrin-basierte Therapie, ein Taxan und zwei bis vier Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung erhalten haben, vergleicht.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt in der primär nutzenbewertungsrelevanten Population gegenüber der TPC unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.

Da Gemcitabin als Monotherapie keine in Deutschland zugelassene Therapieoption darstellt, wurde die Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschränkt. Patient/-innen, für die Gemcitabin vor dem Zeitpunkt der Randomisierung als potenzielle Behandlung bei Randomisierung in den TPC-Arm festgelegt wurde, wurden aus den primär für die Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen ausgeschlossen. Trotz Zuteilung dieser Patient/-innen zu Gemcitabin als TPC in der Studie TROPiCS-02 entsprechen diese – gemäß den Einschlusskriterien der Studie – weiterhin der Zielpopulation von SG. Auch wurde das Design der Studie TROPiCS-02 auf die größere Fallzahl ausgelegt. Aufgrund dieser Tatsachen werden die Ergebnisse der Analysen auf der gesamten Studienpopulation für übertragbar auf die Zielpopulation gehalten und werden supportiv für ausgewählte Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens von SG gegenüber der zVT herangezogen. Weiterhin werden für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ergänzend Ergebnisse der Patient/-innen vorgelegt, deren festgelegte TPC vor Randomisierung Gemcitabin entspricht. Diese zeigen, dass die Ergebnisse im Hinblick auf das mediane OS sowie die Effektstärke und Effektrichtung vergleichbar sind.

Im Zusammenhang mit den Behandlungsoptionen für vortherapierte Patient/-innen im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium wurden auch bei anderen Wirkstoffen in der Indikation Unterschiede des Behandlungseffekts in Abhängigkeit der Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor beobachtet. In der Studie TROPiCS-02 war die Subgruppe Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor präspezifiziert und wird daher unabhängig von auftretenden Effektmodifikationen als besonders relevante Subgruppe angesehen sowie bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Für Patient/-innen ist eine weitere neue Therapieoption nach einer Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor, die nicht fortgeführt werden kann, von besonderer Relevanz. Zusätzlich werden weitere Cut-off-Werte für die Behandlungsdauer von 6 und 18 Monaten für den Endpunkt OS in Abschnitt 4.4.2 betrachtet.

Im Folgenden (Tabelle 4-1) wird zusammenfassend die Ableitung des Zusatznutzens dargestellt. Dabei werden nur die Endpunkte berücksichtigt, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt und die damit fazitrelevant sind.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzen von SG gegenüber TPC

TROPiCS-02	SG vs. TPC^a Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Mortalität: Gesamtüberleben		
OS: ITT-Population	HR: 0,850 [0,686; 1,053]; 0,1363	Ausmaß: geringer Zusatznutzen
OS: Studienpopulation	HR: 0,788 [0,652; 0,952]; 0,0133	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
OS: ITT-Population (Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor ≤12 Monate)	HR: 0,708 [0,537; 0,934]; 0,0140	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben		
PFS	HR: 0,673 [0,528, 0,859]; 0,0014	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Tumoransprechen		
ORR	RR: 1,399 [0,924, 2,120]; 0,1101	Ausmaß: geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
CBR	RR: 1,402 [1,030, 1,908]; 0,0309	
DOR	HR: 0,485 [0,260, 0,906]; 0,0212	
EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS	HR: 0,724 [0,507; 1,033]; 0,0730	Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items		
Fatigue	HR: 0,672 [0,519; 0,869]; 0,0019	Ausmaß: geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Übelkeit und Erbrechen	HR: 1,256 [0,933; 1,691]; 0,1273	
Schmerzen	HR: 0,830 [0,617; 1,116]; 0,2118	
Dyspnoe	HR: 0,657 [0,479; 0,903]; 0,0086	
Schlaflosigkeit	HR: 0,672 [0,476; 0,947]; 0,0212	
Appetitlosigkeit	HR: 1,076 [0,794; 1,457]; 0,6334	
Verstopfung	HR: 1,012 [0,734; 1,396]; 0,9420	
Diarrhoe	HR: 2,408 [1,721; 3,367]; <0,0001	Ausmaß: geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

TROPiCS-02	SG vs. TPC^a Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus			
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 0,663 [0,499; 0,882]; 0,0041	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Körperliche Funktion	HR: 0,717 [0,531; 0,970]; 0,0289		
Rollenfunktion	HR: 0,768 [0,584; 1,010]; 0,0546		
Emotionale Funktion	HR: 0,647 [0,459; 0,912]; 0,0117		
Kognitive Funktion	HR: 1,020 [0,737; 1,411]; 0,9061		
Soziale Funktion	HR: 0,992 [0,743; 1,325]; 0,9576		
Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse^a			
<i>Gesamtraten</i>			
Jegliche UE	HR: 1,530 [1,243; 1,883]; <0,0001	Zusatznutzen nicht belegt	
SUE	HR: 1,424 [0,925; 2,193]; 0,1068		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 1,493 [1,165; 1,912]; 0,0015		
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR: 1,701 [0,639; 4,527]; 0,2816		
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>			
Neuropathie+	HR: 0,453 [0,293; 0,700]; 0,0003		
Neutropenie+	HR: 1,674 [1,296; 2,162]; <0,0001		
<i>Jegliche unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT</i>			
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 1,690 [1,328; 2,152]; <0,0001		
PT Anämie	HR: 1,459 [1,000; 2,129]; 0,0493		
PT Neutropenie	HR: 1,597 [1,233; 2,067]; 0,0003		
PT Thrombozytopenie	HR: 0,493 [0,242; 1,005]; 0,0472		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 1,949 [1,555; 2,444]; <0,0001		
PT Diarrhoe	HR: 3,077 [2,196; 4,311]; <0,0001		
PT Übelkeit	HR: 2,189 [1,611; 2,974]; <0,0001		
PT Erbrechen	HR: 1,680 [1,048; 2,693]; 0,0292		
PT Hyperglykämie	HR: 0,369 [0,138; 0,981]; 0,0379		
PT Hypokaliämie	HR: 2,644 [1,182; 5,916]; 0,0139		
PT Myalgie	HR: 0,421 [0,189; 0,940]; 0,0299		
SOC Erkrankungen des Nervensystems	HR: 0,718 [0,524; 0,984]; 0,0393		
PT Periphere Neuropathie	HR: 0,364 [0,161; 0,821]; 0,0114		

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

TROPiCS-02	SG vs. TPC^a Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
PT Paraesthesie	HR: 0,358 [0,137; 0,933]; 0,0285	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR: 1,455 [1,038; 2,039]; 0,0295	
PT Epistaxis	HR: 3,737 [1,249; 11,180]; 0,0114	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	HR: 1,806 [1,355; 2,409]; <0,0001	
PT Alopezie	HR: 2,535 [1,778; 3,615]; <0,0001	
PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	HR: 0,185 [0,053; 0,647]; 0,0031	
PT Pruritus	HR: 5,510 [1,906; 15,927]; 0,0004	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 3,312 [1,335; 8,217]; 0,0062	
Schwere unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT		
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 1,485 [1,117; 1,974]; 0,0062	
PT Anämie	HR: 2,883 [1,053; 7,896]; 0,0312	
PT Neutropenie	HR: 1,436 [1,066; 1,935]; 0,0173	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 2,628 [1,319; 5,237]; 0,0043	
PT Diarrhoe	HR: 5,953 [1,759; 20,141]; 0,0011	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	HR: 0,322 [0,123; 0,842]; 0,0151	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR: 0,463 [0,211; 1,016]; 0,0493	
<p>a: Für OS sind die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 01.12.2022 dargestellt, für die übrigen Endpunkte die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01.07.2022.</p> <p>b: Für UE von besonderem Interesse, sowie UE getrennt nach SOC und PT werden in dieser Übersicht nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt. Für die ausführliche Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CBR: Klinische Nutzenrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Terms; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SG: Sacituzumab govitecan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Das OS stellt aufgrund seiner objektiven Interpretierbarkeit und Definition grundsätzlich einen für die Patient/-innen relevanten Endpunkt dar, der vom G-BA und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) akzeptiert wird.

In der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 war das mediane OS im SG-Arm mit 14,4 Monaten länger als im TPC-Arm mit 11,2 Monaten; SG verlängerte das mediane OS im Vergleich zur TPC um fast 3 Monate. Das Risiko zu versterben, war für SG-Patient/-innen im Vergleich zu TPC-Patient/-innen um 15% reduziert. Dieser Behandlungsunterschied zugunsten SG ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,850 [0,686; 1,053]; $p=0,1363$).

Obwohl die Gemcitabin-Monotherapie in Deutschland keine zugelassene Therapieoption darstellt und damit gemäß Formatvorlage aus den primären Auswertungen ausgeschlossen wurde, zählen auch Patient/-innen, denen im Vergleichsarm Gemcitabin als TPC zugeteilt wurde, zur Zielpopulation von SG. In der Subgruppenanalyse nach Wahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt/die Prüfarztin vor der Randomisierung (Gemcitabin vs. nicht Gemcitabin) gab es zudem keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen in der gesamten Studienpopulation. Die Ergebnisse der zu Gemcitabin zugeteilten Patient/-innen sind im Hinblick auf das mediane OS sowie die Effektstärke und Effektrichtung vergleichbar. Daher werden die Ergebnisse der Analysen auf der gesamten Studienpopulation für übertragbar auf die Zielpopulation erachtet. In der gesamten Studienpopulation ist der Behandlungsunterschied zugunsten von SG mit einem medianen OS von 14,5 Monaten im SG-Arm und 11,2 Monaten im TPC-Arm statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,788 [0,652; 0,952]; $p=0,0133$). Für Patient/-innen unter der Therapie mit SG bedeutete diese Verbesserung eine Risikoreduktion zu versterben um 21%.

Für den Endpunkt OS werden die Unterschiede der Effektstärke und Effektrichtung in den präspezifizierten Subgruppen zusätzlich unabhängig von statistisch signifikanten Interaktionstests zur Beurteilung potenzieller Effektmodifikationen betrachtet. Neben europäischen Patient/-innen, die von einer Therapie mit SG stärker profitieren als Patient/-innen aus Nordamerika, zeigt sich der signifikante Vorteil von SG besonders bei Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten. Ein häufiger Grund für einen nötigen Behandlungsabbruch bei einem CDK4/6-Inhibitor ist ein Progress der Tumorerkrankung. Da dieser mit einer ungünstigen Prognose für die weitere Behandlung einhergeht, besteht ein besonders hoher therapeutischer Bedarf an gut wirksamen neuen Therapieoptionen. In der Subgruppenanalyse der primär nutzenbewertungsrelevanten Population nach der Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der SG-Therapie für die Patient/-innen mit Dauer der Therapie von ≤ 12 Monaten (HR [95%-KI]: 0,708 [0,537; 0,934]; $p=0,0140$). SG verlängerte bei diesen Patient/-innen das mediane OS im Vergleich zur TPC um fast 4 Monate (14,4 Monate SG vs. 10,5 Monate TPC). Das Risiko zu versterben, war für Patient/-innen unter der Therapie mit SG im Vergleich zu Patient/-innen im TPC-Arm um 30% reduziert.

Fazit Mortalität

In der Onkologie gilt das OS oft als einer der bedeutsamsten Endpunkte, auch wenn eine kurative Behandlung bei einem palliativen Erkrankungsstadium wie dem nicht resezierbaren oder metastasierten Brustkrebs nicht mehr möglich ist. Angesichts der begrenzten Lebenserwartung von Patient/-innen in dieser Therapiesituation zeigt der numerische Vorteil in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation und der statistisch signifikante Vorteil in der Studienpopulation einen patientenrelevanten Nutzen der Therapie mit SG. Für die gesamte Zielpopulation von SG ergibt sich durch diese Verlängerung der Überlebensdauer ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** im Vergleich zu TPC. Besonders profitieren Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten von der SG-Therapie. Für diese Patient/-innen ergibt sich aufgrund des deutlichen Vorteils beim Endpunkt OS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für SG. Diese Vorteile der Therapie mit SG sind insbesondere für diese schwer vortherapierten Patient/-innen in einem weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium und angesichts der weiteren beträchtlichen Verbesserungen der Morbidität und Lebensqualität im Vergleich zur TPC bemerkenswert.

Morbidität

Die Endpunktkategorie Morbidität ist von großer Bedeutung für die Patient/-innen, da sie verschiedene Aspekte der Krankheitserfahrung abdeckt. Dazu gehören das Hinauszögern einer Krankheitsprogression (operationalisiert als PFS), die Auswirkungen einer Therapie auf das Tumorstadium (gemessen anhand des Tumorstadiums) sowie die Linderung tumorassoziierter Symptome (erhoben anhand der patientenberichteten EQ-5D VAS und EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items). Diese Aspekte haben für die Patient/-innen in der Regel körperlich und psychosozial belastende Auswirkungen sowie schwerwiegende Nebenwirkungen.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) misst den direkten Effekt der Behandlung auf den Krankheitsverlauf mit objektiven und quantitativen Methoden und ist ein anerkannter Endpunkt für Zulassungsbehörden und klinische Fachgesellschaften.

In der Studie TROPiCS-02 betrug die mediane Zeit bis zur Progression oder dem Tod im SG-Arm 4,7 Monate und somit 0,7 Monate länger als unter einer Behandlung mit TPC (4,0 Monate). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,673 [0,528, 0,859]; $p=0,0014$). Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war unter der Behandlung mit SG gegenüber TPC um 32,7% signifikant reduziert. Nach einem Jahr waren knapp 22% der SG-Patient/-innen progressionsfrei oder am Leben, während es nur knapp 8,3% der TPC-Patient/-innen waren. Die Wahrscheinlichkeit für eine Progression oder Tod war im TPC-Arm nach einem Jahr ca. viermal so hoch wie im SG-Arm. In der gesamten Studienpopulation betrug das mediane PFS 5,5 Monate im SG-Arm und 4,0 Monate im TPC-Arm. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,651 [0,524; 0,810]; $p=0,0001$).

Wie auch beim OS profitierten Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten noch deutlicher von einer Therapie mit SG. Das mediane PFS war im SG-Arm mit 5,6 Monaten deutlich länger als im TPC-Arm mit 3,7 Monaten. SG verlängerte hier das mediane PFS im Vergleich zur TPC um fast 2 Monate. Dieser statistisch signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,589 [0,430; 0,807]; $p=0,0009$) reduzierte das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben um 41%.

Unter der Voraussetzung, dass keine Verkürzung des OS vorliegt, erkennt die EMA den Endpunkt PFS per se als klinisch relevant an. Die EMA sieht vor allem die patientenrelevanten Aspekte der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und des Beginns einer Folgetherapie als bedeutend an. Da für die Patient/-innen vor allem die psychische Belastung, die mit der Diagnose einer potenziell tödlichen Krankheit einhergeht, ein patientenrelevanter Faktor ist, bedeutet eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit auch eine Verhinderung weiterer Folgetherapien, soweit diese für die stark vortherafierten Patient/-innen noch angezeigt sind. Somit können Patient/-innen mit einem längeren PFS sowohl von einer Vermeidung krankheitsbedingter Symptome, der Verhinderung von Nebenwirkungen durch Folgetherapien als auch von einem Erhalt oder gar der Verbesserung ihrer Lebensqualität profitieren, womit der Endpunkt PFS als patientenrelevant einzustufen ist. Das statistisch signifikant verlängerte PFS unter der Therapie mit SG in allen untersuchten Populationen bedeutet für die Patient/-innen eine deutliche und relevante Verbesserung aufgrund der Symptomverzögerung und der gleichzeitig gezeigten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Vor allem für Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten ergibt sich eine bedeutsame Verlängerung der progressionsfreien Zeit.

Tumoransprechen

Im palliativen Erkrankungsstadium erfolgt die Kontrolle des Tumorwachstums v. a. anhand des Tumoransprechens, welches den Effekt einer Therapie auf den Tumor darstellt. Ein Ansprechen auf die Therapie führt zur Verlängerung der Zeit bis zum Progress, Besserung oder Stabilisierung der Symptomatik und Hinauszögerung einer Verschlechterung der Symptome, was eine hohe Patientenrelevanz darstellt. Das Tumoransprechen ist ein wichtiger Parameter für die Beurteilung der Arzneimittelwirksamkeit. Für die Studie TROPiCS-02 wurden für die Bewertung des Tumoransprechens folgende Kriterien herangezogen:

Objektive Ansprechrates

Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) ist definiert als der Anteil der Patient/-innen, die ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) oder teilweises Ansprechen (Partial Response, PR) als bestes Gesamtansprechen erreichten, das frühestens vier Wochen später durch ein Blinded Independent Central Review (BICR) bestätigt wurde. In der Onkologie ist die ORR ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung. Die ORR betrug in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 21% im SG- und 15% im TPC-Arm. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,399 [0,924, 2,120]; $p=0,1101$).

Klinische Nutzenrate

Die klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate, CBR) ist definiert als der Anteil der Patient/-innen, die ein bestätigtes CR oder PR oder einen mindestens sechs Monate anhaltenden stabilen Erkrankungszustand (Stable Disease, SD) als bestes Gesamtansprechen erreichten, das frühestens vier Wochen später durch ein BICR bestätigt wurde. Die Analyse der CBR erfolgte analog zur Analyse der ORR. Die CBR wurde durch ein BICR oder den Prüfarzt/die Prüfarztin anhand der RECIST-Kriterien bewertet, wodurch eine objektive Validierung ermöglicht wurde. In der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 lag die CBR bei Patient/-innen im SG-Arm bei 33,7% gegenüber 23,9% im TPC-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG gegenüber TPC (RR [95%-KI]: 1,402 [1,030, 1,908]; p=0,0309).

Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) ist definiert als die Zeit zwischen dem ersten dokumentierten CR oder PR und dem Zeitpunkt der Progression der Erkrankung (Progressive Disease, PD) oder dem Tod. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient/-innen kann durch eine Verlängerung der Remission oder Hinauszögern einer Krankheitsprogression verbessert werden. Die DOR soll gemäß EMA-Empfehlung zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden und ist somit patientenrelevant. Die DOR lag bei Patient/-innen im SG-Arm bei 58,1% gegenüber 62,5% im TPC-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG gegenüber TPC (HR [95%-KI]: 0,485 [0,260, 0,906]; p=0,0212).

EQ-5D VAS

Die visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Fragebogens (EQ-5D VAS) ist ein Instrument zur Erhebung des patientenberichteten Gesundheitszustands. Die Skala reicht von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand). Der EQ-5D wurde in der Indikation Brustkrebs validiert und als patientenrelevant bewertet. In der Studie TROPiCS-02 erreichte die Verbesserung des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS keine statistische Signifikanz zwischen dem SG-Arm und dem TPC-Arm (HR [95%-KI]: 0,724 [0,507; 1,033]; p=0,0730).

EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items

Krankheitssymptome sind für Patient/-innen sowohl auf physischer als auch auf psychischer Ebene belastend. Sie führen nicht nur zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, sie beeinträchtigen die Patient/-innen auch in ihren alltäglichen Tätigkeiten und beeinflussen damit auch die Lebensqualität. Der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) ermöglicht die Bewertung der momentanen Symptomatik und Lebensqualität anhand der Einschätzungen durch die Patient/-innen selbst, wodurch eine unmittelbare Patientenrelevanz der Erhebungen gegeben ist. Auch vom G-BA wurde der EORTC-QLQ-C30 bereits in zahlreichen anderen Verfahren in vergleichbaren Anwendungsgebieten als valider und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt.

In der Studie TROPiCS-02 zeigt sich für die EORTC-QLQ-C30 in der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen/-items Fatigue (HR [95%-KI]: 0,672 [0,519; 0,869]; $p=0,0019$), Dyspnoe (HR [95%-KI]: 0,657 [0,479; 0,903]; $p=0,0086$) und Schlaflosigkeit (HR [95%-KI]: 0,672 [0,476; 0,947]; $p=0,0212$) statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von SG.

Fatigue ist eine bei bis zu 90% aller Krebspatient/-innen vorkommende völlige Erschöpfung, die sowohl körperliche, emotionale und geistige Beeinträchtigungen hervorrufen kann. Sie ist für die Patient/-innen eine der größten Belastungen neben den tumorassoziierten Symptomen selbst. Da sich die Fatigue auch nicht durch Schlaf oder Erholungsphasen ausgleichen lässt, erschwert sie den Patient/-innen zusätzlich die Bewältigung ihrer alltäglichen Tätigkeiten und hat gleichzeitig einen starken Einfluss auf ihr berufliches und gesellschaftliches Leben, was wiederum eine negative Auswirkung auf die Lebensqualität hat.

Dyspnoe (Atemnot) ist ein häufiges Symptom bei Krebspatienten und ist mit einer deutlichen Verschlechterung der körperlichen Funktion, der emotionalen Gesundheit und der Lebensqualität insgesamt verbunden. Zum einen können die Patient/-innen Schwierigkeiten haben, alltägliche Aufgaben wie gehen oder Treppensteigen zu bewältigen, was zu Einschränkungen der körperlichen Aktivität und der Mobilität führen kann. Dies wiederum kann zu einem Verlust der Unabhängigkeit und der Fähigkeit am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen, führen. Zum anderen kann Dyspnoe auch psychosoziale Auswirkungen haben, da Atembeschwerden mit Angstzuständen, Depressionen und Schlafstörungen bei Krebspatient/-innen in Verbindung gebracht werden. Die ständige Belastung durch das Gefühl der Atemnot kann zu einer erheblichen Beeinträchtigung des psychischen Wohlbefindens führen und die Lebensqualität insgesamt deutlich reduzieren.

Auch eine anhaltende Schlaflosigkeit kann erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität haben. Der mit einer Schlaflosigkeit einhergehende Schlafmangel kann die körperliche Erholung beeinträchtigen, die Schmerzwahrnehmung verstärken und das Immunsystem schwächen. Darüber hinaus können Schlafstörungen zu einer Verschlechterung der Stimmung und der emotionalen Gesundheit führen, was sich negativ auf die psychosoziale Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität auswirkt.

Eine Verringerung der Zeit bis zur Verschlechterung einer Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit hat damit einen großen Einfluss auf die Patient/-innen und bedeutet mit dem statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit SG sowohl eine relevante Reduktion der Symptome als auch eine bedeutende Verbesserung ihrer Lebensqualität.

Einzig in dem Einzelitem zum Symptom Diarrhoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,408 [1,721; 3,367]; $p<0,0001$). Die Diarrhoe ist eine mit der SG-Therapie assoziierte Nebenwirkung, die sowohl reversibel ist als auch bekannt und für erfahrene Ärzte/Ärztinnen gut beherrschbar ist (siehe Verträglichkeit).

In den weiteren Symptomskalen und -items Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitlosigkeit und Verstopfung ergeben sich keine Vor- oder Nachteile für die Therapie mit SG.

Fazit Morbidität

Bei unheilbaren und tödlichen Erkrankungen wie dem nicht resezierbaren oder metastasierten Brustkrebs besteht das Ziel einer palliativen Therapie darin, eine möglichst lange körperliche Leistungsfähigkeit bei guter Lebensqualität aufrechtzuerhalten und tumorbedingte Beschwerden zu lindern. Diese Therapieziele können aber nur erreicht werden, wenn der Tumor durch die Therapie möglichst lange unter Kontrolle gehalten wird.

Die Angst vor einem Fortschreiten der Krankheit ist für Patient/-innen besonders belastend und stellt daher einen wichtigen und patientenrelevanten Faktor dar. Eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit trägt zur Erhaltung der Lebensqualität bei und vermeidet krankheitsbedingte Symptome. Die statistisch signifikante Verlängerung des PFS unter der Therapie mit SG zeigt eine klare und patientenrelevante Verbesserung, indem sie das Auftreten und die Zunahme von Symptomen verzögert und schwere Nebenwirkungen durch Folgetherapien verhindert, während gleichzeitig die Lebensqualität erhalten bleibt. Dies spiegelt sich auch in einer beträchtlichen Verbesserung der von Patient/-innen berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Damit ergibt sich beim Endpunkt PFS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit SG gegenüber TPC, der sich durch die Verzögerung der Krankheitsprogression und der damit assoziierten schwerwiegenden Symptome begründen lässt.

Beim Endpunkt Tumoransprechen wird ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet, der sich aufgrund der Vermeidung der tumorassoziierten Symptome ergibt.

Für die EQ-5D VAS liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem SG-Arm und dem TPC-Arm vor und der **Zusatznutzen** kann **nicht belegt** werden.

Für die EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit werden statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von SG sowie ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bei der Diarrhoe zuungunsten von SG gezeigt. Daraus wird für alle EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items außer Diarrhoe ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet, da die Symptomatik einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient/-innen hat und durch die Vorteile von SG bei der Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit die Lebensqualität der Patient/-innen erhalten bleibt. Beim Symptomitem Diarrhoe wird ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen** abgeleitet. Es ist bei einer Behandlung mit SG bereits bekannt und gut behandelbar und hat keine Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient/-innen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt der Lebensqualität ist im palliativen Erkrankungsstadium eines der primären Therapieziele und stellt einen von IQWiG und G-BA akzeptierten patientenrelevanten Endpunkt dar. Da die Krankheit unheilbar ist und tödlich verläuft, möchten die Patient/-innen ihre noch verbleibende Zeit unter Erhalt ihrer Lebensqualität, der Leistungsfähigkeit und mit möglichst geringen Beschwerden verbringen.

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst neben der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und die sozialen Beziehungen der Patient/-innen und wurde anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) des patientenberichteten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

In der Studie TROPiCS-02 zeigte sich für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,663 [0,499; 0,882]; p=0,0041). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung lag im SG-Arm bei 4,9 Monaten und bei 2,6 Monaten im TPC-Arm und verlängerte diese Zeit damit um 2,3 Monate. Dieser Vorteil von SG gegenüber TPC lässt sich auch in der Subgruppe der Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten beobachten. Bei dieser Subgruppe ist im SG-Arm der positive Behandlungseffekt bezüglich des globalen Gesundheitsstatus im Median mit 5,6 Monaten länger als im TPC-Arm mit 2,9 Monaten, was einer Verbesserung von 2,7 Monaten entspricht. Dieser Behandlungsunterschied zugunsten SG ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,560 [0,381; 0,824]; p=0,560). Dieser Vorteil bei der Beurteilung des globalen Gesundheitszustandes als Gesamtbetrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutet für die Patient/-innen im SG-Arm bereits eine deutliche und bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität.

Zusätzlich lagen auch hinsichtlich der Funktionsskalen körperliche Funktion (HR [95%-KI]: 0,717 [0,531; 0,970]; p=0,0289) und emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,647 [0,459; 0,912]; p=0,0117) statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von SG vor.

Die Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC-QLQ-C30 misst die körperliche Leistungsfähigkeit und das allgemeine körperliche Wohlbefinden von Krebspatient/-innen. Sie erfasst die Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen, wie zum Beispiel körperliche Anstrengungen, das Treppensteigen, das Gehen oder die Selbstversorgung. Die positive Veränderung in der Zeit bis zur Verschlechterung für Patient/-innen im SG-Arm kann damit dazu beitragen, dass die Patient/-innen in der Lage sind, ihre täglichen Aktivitäten besser zu bewältigen, ihre Mobilität zu verbessern und ihre Selbstständigkeit wiederzuerlangen. Dies kann zu einer verbesserten Lebensqualität führen, da die Patient/-innen weniger eingeschränkt sind und in der Lage sind, ein aktiveres und erfüllteres Leben zu führen.

Die Funktionsskala emotionale Funktion misst das emotionale Wohlbefinden und die Fähigkeit der Patient/-innen, ihre Gefühle und Stimmungen im Zusammenhang mit ihrer Krebserkrankung zu bewältigen. Eine Verbesserung in dieser Funktionsskala deutet darauf hin, dass sich die emotionalen Zustände, wie Angst, Depression und Verzweiflung, für die Patient/-innen verbessert haben. Der gezeigte relevante Vorteil in der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion kann damit zu einer besseren Bewältigung der Behandlung und einer erhöhten Lebensqualität führen.

Für die weiteren Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion, kognitive sowie soziale Funktion) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem SG- und TPC-Arm.

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs leiden unter der Krankheit, den Symptomen der Therapie sowie Vortherapien, sowie Ängsten bezüglich ihrer Existenz, Familie und Freunde, Finanzen und Arbeit, was zusätzlich zu der physischen Belastung eine starke psychische Belastung darstellt. Das Ziel einer palliativen Therapie ist die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität. Anhand der Ergebnisse der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus für die primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation sowie die Subgruppe der Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten zeigt sich, dass durch die Behandlung mit SG eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber TPC im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität erreicht werden kann. Der signifikante Vorteil beim globalen Gesundheitszustand führt zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität für die Patient/-innen im SG-Arm. Der Vorteil bei der Funktionsskala körperliche Funktion zeigt zudem, dass Patient/-innen im SG-Arm keine körperlichen Einschränkungen haben, ihren alltäglichen Aufgaben nachzukommen. Auch der Vorteil von SG in der Funktionsskala emotionale Funktion zeigt die Verbesserung der Lebensqualität und dass die seelische Anspannung, Ängste und depressive oder irritable Gemütszustände der Patient/-innen im SG-Arm besser sind als im TPC-Arm. Die Verbesserung des emotionalen und körperlichen Zustandes und vor allem des globalen Gesundheitsstatus geben den Patient/-innen Kraft und Lebensfreude für die verbleibende Lebenszeit und besitzen somit eine sehr große Patientenrelevanz. In Anbetracht der geringen Lebenserwartung der Patient/-innen in dem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium mit vielfachen Vortherapien, ist der Wirksamkeitsvorteil von SG in Kombination mit der deutlichen Verbesserung der Lebensqualität besonders hervorzuheben. Diese Patient/-innen sind durch die zuvor eingesetzten Therapien in der Regel bereits stark geschwächt. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist in dieser Situation zwar anzustreben, kann aber von Standardtherapien nicht geleistet werden. Für SG ergibt sich daher für die Endpunktkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In der Studie TROPiCS-02 konnten sowohl negative als auch positive Effekte durch SG im Vergleich zur TPC hinsichtlich unerwünschter Ereignisse (UE) beobachtet werden. Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Verträglichkeit erfolgt daher unter Berücksichtigung und Abwägung aller Ergebnisse zu Gesamtraten der UE, UE von besonderem Interesse (jeglichen Schweregrads, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE], schwere UE) und UE getrennt nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT).

Mindestens ein UE trat bei nahezu allen Patient/-innen auf, wobei sich in der Zeit bis zum ersten UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG

zeigte (HR [95%-KI]: 1,530 [1,243; 1,883]; $p < 0,0001$). Daneben zeigte sich hinsichtlich der Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,493 [1,165; 1,912]; $p = 0,0015$). Für die Gesamtrate der SUE und Therapieabbrüche oder Tod aufgrund von UE besteht kein Unterschied zwischen den Behandlungen.

Aufgrund des bekannten Sicherheitsprofils von Irinotecan, dessen aktiver Metabolit SN-38 den zytotoxischen Wirkstoff von SG darstellt, sind insbesondere das vermehrte Auftreten von Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen sowie Neutropenie unter der Behandlung mit SG zu erwarten. Dementsprechend zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von SG für UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und im Speziellen für UE mit den PT Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen. Auch für schwerwiegende und schwere UE aus der SOC Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und schwere UE mit dem PT Diarrhoe lagen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von SG vor. Der Großteil der UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts war dennoch von mildem bis moderatem Schweregrad (92,5%); schwerwiegende UE traten bei 10,4% im SG-Arm auf und schwere UE bei 15,4% der SG-Patient/-innen. Auch schwere UE mit den PT Diarrhoe (9,5%) traten unter der Behandlung mit SG nur selten auf. Diese Ergebnisse sind konsistent mit dem EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Diarrhoe.

Gastrointestinale Komplikationen wie die Diarrhoe treten häufig bei Patient/-innen mit onkologischen Erkrankungen auf. Sie können sowohl eine Komplikation der Grunderkrankung darstellen, durch Infektionen hervorgerufen werden, als auch eine mit einer antineoplastischen Therapie einhergehende Nebenwirkung darstellen. Bei der Behandlung der Therapie-assoziierten, nicht-infektiösen Diarrhoe stehen verschiedene Maßnahmen zur Prophylaxe und zur Therapie zur Auswahl. Bei der Therapie-bedingten Diarrhoe ist die Gabe von Loperamid die Therapie der Wahl. Die Diarrhoe ist ein für das Sicherheitsprofil von SG bekanntes UE, weshalb in der Fachinformation die Einnahme von Loperamid mit Auftreten der Diarrhoe empfohlen wird. Als weitere unterstützende Maßnahmen kann zudem eine Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten erfolgen, um bei stärkerer Diarrhoe den Verlust von Wasser und Elektrolyten entgegenzuwirken. Dieses bekannte UE kann somit bereits frühzeitig erkannt und dementsprechend schnell therapiert werden. Generell betrug bei der Therapie mit SG die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhoe nach Beginn des ersten Behandlungszyklus im Median 13 Tage. Die mediane Dauer der Diarrhoe betrug 8 Tage. Obwohl eine Diarrhoe bei einem Großteil der Patient/-innen in der Studie TROPiCS-02 auftrat, brach keiner der Patient/-innen die Therapie mit SG aufgrund einer Diarrhoe ab. Während zwei Patient/-innen die Therapie aufgrund einer Neutropenie abbrachen, sowie drei Patient/-innen aufgrund anderer gastrointestinalen Erkrankungen (Abdominalschmerz, Kolitis, neutropenische Kolitis), war das Risiko eines UE, welches zum Therapieabbruch führte, dennoch vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Dies spricht dafür, dass die im Rahmen der SG-Therapie aufgetretenen Fälle von Diarrhoe keinen komplizierten Verlauf aufwiesen, nur eine kurze Zeit anhielten, keine Komplikationen oder irreversible Toxizitäten verursachten und daher nicht zu häufigeren Therapieabbrüchen führten.

Weiterhin zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG für UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, welcher sich auch in den statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zuungunsten von SG hinsichtlich der PT Neutropenie sowie Anämie widerspiegelte. Auch für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und schwere UE mit dem PT Neutropenie sowie Anämie lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG vor. Für die UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems hinsichtlich der PT Thrombozytopenie liegt dagegen ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG vor.

Unter einer Neutropenie versteht man eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten. In leichten Fällen ist dieser Laborparameter nicht zwingend von den Patient/-innen spürbar. In schweren Fällen ist jedoch die Gefahr von Infektionen erhöht. Schwere Infektionen können wiederum die Leistungsfähigkeit und damit die Lebensqualität der Patient/-innen vermindern. Es waren jedoch keine mit Infektionen assoziierten SOC oder PT zwischen den Behandlungsarmen SG und TPC signifikant unterschiedlich. Zudem ergab die Untersuchung des patientenberichteten Lebensqualitätsfragebogens eine Verbesserung der Lebensqualität für Patient/-innen im SG-Arm. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die in der Studie TROPiCS-02 aufgetretenen Neutropenie-Fälle keinen Einfluss auf das Wohlbefinden der Patient/-innen und damit der Lebensqualität hatten. Weiterhin ergab die Subgruppenanalyse des Endpunkts unerwünschte Ereignisse nach Region eine signifikante Interaktion. Sowohl bei UE von besonderem Interesse bezüglich Neutropenie jeglichen Schweregrades als auch bei schweren UE nach SOC und PT ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG in der Region Nordamerika. Für Patient/-innen in Europa, die damit dem Versorgungskontext in Deutschland besser entsprechen, war dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Auch eine Anämie ist nicht unbedingt ein durch die Patient/-innen spürbares UE. Es können bei schwereren Fällen jedoch verschiedene Beschwerden wie Müdigkeit, Fatigue, verminderte muskuläre und kognitive Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Schwächegefühl, Depression, Kopfschmerzen, Schwindel oder Herzrasen auftreten. Für Patient/-innen unter Therapie mit SG bestand jedoch sogar ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Zeit bis zur Verschlechterung einer Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Somit ist davon auszugehen, dass die aufgetretenen UE die Patient/-innen insgesamt nicht beeinflussen und damit keinen Einfluss auf die Lebensqualität haben.

Für UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und darunter UE mit den PT Alopezie und Pruritus besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG. Die aufgetretenen UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes waren jedoch nahezu alle von milder bis moderater Schwere. Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von SG zeigen sich hier für UE mit dem PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Das Hand-Fuß-Syndrom führt zu schmerzhaften Veränderungen der Haut an mechanisch beanspruchten Stellen. Je nach Schweregrad kann das Bewältigen alltäglicher Aufgaben (wie z. B. Anziehen

oder Hausarbeit) stark beeinträchtigt (bereits bei Grad 2) oder teilweise sogar unmöglich werden (Grad 3).

Zwar konnte bei der UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für die PT Epistaxis ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG beobachtet werden. Jedoch zeigte die SUE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums einen statistisch signifikanten Vorteil für SG. Dieser Endpunkt ist direkt patientenrelevant, da beim metastasierten Brustkrebs auch Metastasen in der Lunge auftreten können, die Beschwerden bei der Atmung und Lungenfunktion hervorrufen können. Eine Verbesserung in dieser SOC ermöglicht den Patient/-innen eine bessere körperliche Aktivität, ein gesteigertes Wohlbefinden und eine höhere Lebensqualität. Alle unter der Behandlung mit SG aufgetretenen Ereignisse wie die PT Epistaxis hatten keine Beeinträchtigung der üblichen Funktionen der Patient/-innen zur Folge.

Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von SG hinsichtlich der Neuropathie (UE von besonderem Interesse), der insbesondere auch für UE mit den PT Periphere Neuropathie sowie Paraesthesie besteht. Neuropathien sind charakteristisch für das Sicherheitsprofil des im TPC-Arm eingesetzten Wirkstoffs Eribulin. Bei einer peripheren Neuropathie kommt es zu neurotoxischen Nebenwirkungen am peripheren Nervensystem mit Missempfindungen, Taubheitsgefühlen, Muskelkrämpfen oder Schmerzen, typischerweise an den Fingerspitzen und Zehen beginnend. Dadurch kann es zu einer Störung der Feinmotorik kommen, aber auch zu psychischen Problemen wie Depressionen oder Angstzuständen führen. Dass solche Ereignisse unter der Behandlung mit SG nur in sehr seltenen Fällen auftreten, stellt somit eine gegenüber der zVT therapeutische Verbesserung für Patient/-innen im Anwendungsgebiet dar.

Weitere statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von SG zeigen sich für die UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, darunter UE mit dem PT Myalgie. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG bestehen für UE mit dem PT Hypokaliämie. Diesem steht jedoch ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG für die UE mit der PT Hyperglykämie gegenüber.

Fazit Verträglichkeit

Für UE zeigen sich für die Behandlung mit SG im Vergleich zur TPC statistisch signifikante Vor- wie auch Nachteile. In der Regel waren die aufgetretenen UE bereits bekannt, gut behandelbar und mit den im Protokoll festgelegten Routinemaßnahmen reversibel. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von SG gut charakterisierbar. Für die aufgrund des Wirkmechanismus von SG erwartungsgemäß häufiger berichteten UE Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Neutropenie sind etablierte prophylaktische Maßnahmen und Behandlungsstrategien vorhanden. Um das Risiko für das Auftreten solcher Ereignisse zu minimieren, sind in der Fachinformation entsprechende Warnhinweise sowie Empfehlungen zu Prämedikationen und Dosisreduktionen gegeben. Insbesondere sind diese UE in der Regel gut therapierbar und

reversibel und haben bei den Patient/-innen nicht zu einer Verminderung der Lebensqualität oder zu einer erhöhten Rate an Therapieabbrüchen geführt.

Für die Endpunktkategorie **Verträglichkeit** lässt sich in der Gesamtabwägung ein vergleichbares Bild hinsichtlich der unter Behandlungen mit SG und der TPC aufgetretenen UE feststellen. Ein **Zusatznutzen** ist somit **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von SG ist auch der hohe therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet von Relevanz. Ist die Prognose für Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs mangels effektiver Therapien ohnehin extrem schlecht, stehen für die Patient/-innen in der Zielpopulation, die zuvor eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, nur noch wenige Therapien mit begrenzter Wirksamkeit zur Verfügung.

Angesichts der relativ kurzen Lebenserwartung von Patient/-innen in dieser Therapiesituation zeigt der numerische Vorteil in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation und der statistisch signifikante Vorteil in der Studienpopulation beim OS einen relevanten Nutzen der Therapie mit SG. Dies zeigt sich vor allem in der Subgruppe der Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von SG.

Zudem konnte unter der Behandlung mit SG nicht nur eine gegenüber TPC signifikante Verlängerung des PFS, sondern auch Vorteile im Tumorsprechen erzielt werden. Die mediane Zeit bis zur Progression oder dem Tod im SG-Arm betrug 4,7 Monate und damit 0,7 Monate mehr als unter einer Behandlung mit TPC (4,0 Monate). Es liegen außerdem Vorteile bei der CBR sowie bei der DOR vor.

Für die Symptomskalen/-items des EORTC-QLQ-C30 zeigen sich überwiegend statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit SG, vor allem bei Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit. Einen Behandlungsunterschied zuungunsten von SG zeigt sich einzig für das Symptomitem Diarrhoe, was ein für SG bekanntes UE ist und in der Regel gut behandelbar ist.

Besonders hervorzuheben sind die anhand des EORTC-QLQ-C30 gezeigten großen Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der TPC. Demnach berichteten die Patient/-innen unter der Behandlung mit SG eine im Vergleich zur TPC statistisch signifikante bessere körperliche sowie emotionale Funktion. Vor allem der globale Gesundheitsstatus zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil und unterstreicht die Bedeutung von SG im vorliegenden Therapiegebiet bezüglich der Lebensqualität.

Hinsichtlich der UE wurden sowohl negative als auch positive Effekte durch SG im Vergleich zur TPC beobachtet. Das Sicherheitsprofil von SG ist insgesamt gut charakterisierbar. Der Großteil der UE war von milder bis moderater Schwere. Für die häufiger berichteten UE Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen sowie Neutropenie sind etablierte prophylaktische Maßnahmen und Behandlungsstrategien vorhanden. Zudem enthält die Fachinformation Empfehlungen zu Prämedikation, Dosisreduktion und entsprechende Warnhinweise. Die beobachteten UE waren in der Regel gut therapierbar; nur 7% der Patient/-innen brachen die Therapie aufgrund von UE ab. Therapieabbrüche aufgrund von Neutropenie oder Diarrhoe wurden nicht bzw. nur bei 2 Fällen berichtet. Dagegen liegen Vorteile bei der SOC Erkrankungen des Nervensystems, mit dem PT Periphere Neuropathie, aber auch dem Hand-Fuß-Syndrom vor. Damit gleichen sich die Vor- und Nachteile in der Verträglichkeit aus.

In der Gesamtschau zeigt sich für SG gegenüber TPC vor allem eine bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einem signifikanten Überlebensvorteil für die gesamte Studienpopulation, der noch deutlicher für Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten war. Zudem zeigte sich eine deutliche Verlängerung des PFS und eine Verbesserung des Tumoransprechens und der Symptomatik bei einem gleichzeitig gut charakterisierten und beherrschbaren Sicherheitsprofil. Für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) SG liegt somit eine gegenüber TPC bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, weshalb **ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet wird.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von SG im Vergleich zur zVT. SG wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten 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 [1].

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten 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 [1].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Monotherapie mit SG. Gemäß Fachinformation ist SG einmal an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 10 mg/kg

Körpergewicht i.v. zu verabreichen. Die Behandlung mit SG soll bis zum Auftreten einer Progression oder inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden [1].

Vergleichstherapie

Als zVT werden vom G-BA (Beratungsgespräch vom 08. Juli 2021, Vorgangsnummer 2021-B-134, Niederschrift vom 31. August 2021) im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Therapien festgelegt [2]:

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin.

Daneben nennt der G-BA eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie als zVT für Patient/-innen, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.

Zusätzlich sieht die Gilead Sciences GmbH Trastuzumab-Deruxtecan als weitere zVT an. Gemäß den aktuellen Leitlinien und den Empfehlungen der AGO wird Trastuzumab-Deruxtecan zusätzlich zu den vom G-BA benannten zVT als weitere Therapieoption für Patient/-innen empfohlen, die einen HER2-low-Brustkrebs haben und zuvor eine Chemotherapie in der metastasierten Therapie erhielten. Die Therapie entspricht den Kriterien des G-BA zur Festlegung der zVT und sollte daher als solche berücksichtigt werden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Der vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt. Für den Nachweis des Zusatznutzens werden Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin herangezogen.

Endpunkte

Folgende Endpunktkategorien und Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität: OS
- Morbidität
 - PFS
 - Tumoransprechen: ORR, CBR und DOR
 - EQ-5D VAS
 - Symptomatik: EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus

- **Verträglichkeit:**
 - Jegliche UE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
 - Schwere UE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
 - SUE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtrate)
 - UE von besonderem Interesse

Studientypen

Da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, liefern sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, die für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention zuverlässigsten Ergebnisse. Entsprechend werden der Zusatznutzenbewertung, sofern möglich, RCT zugrunde gelegt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich die nachfolgend dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zbAM SG

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten 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	<ul style="list-style-type: none"> • Unter 18 Jahre • HR-negativer, HER2-positiver oder Triple-negativer Brustkrebs • Operabler oder nicht-fortgeschrittener HR-positiver, HER2-negativer Brustkrebs • Abweichende Vorbehandlung • (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation • Tierexperimentelle Studien
2	Intervention	10 mg/kg SG i.v. an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Intervention oder abweichende Dosierungen • Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen
3	Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Eribulin • Capecitabin • Vinorelbin 	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen
4	Endpunkte	<p>Endpunkte aus mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
5	Studientyp	RCT	<p>Andere Studientypen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-randomisierte vergleichende Studien • Einarmige interventionelle Studien • Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien, Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien (case control studies) usw. • Einzelfallberichte (case reports) • Tiermodelle • In-vitro-Studien
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	<ul style="list-style-type: none"> • Reviews • Nachrichtenartikel • Meeting-Abstracts oder Poster • Studienregistereinträge ohne berichtete Ergebnisse • In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden
<p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR-positiv/negativ: Hormonrezeptor-positiv/negativ; i.v.: Intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Sacituzumab govitecan</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, wobei für jede Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Mithilfe von aktuell validierten Filtern wird eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM SG, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche wird in den Portalen ClinicalTrials.gov, EU-CTR sowie dem ICTRP Suchportal der WHO durchgeführt. Für die Suche nach RCT wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM SG im Vergleich mit der zVT gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT mit dem zbAM SG, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D aufgeführt.

Zusätzlich wird im Clinical Data Suchportal der EMA sowie in AMIce nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgt nach Einträgen zu Studien mit dem zbAM SG, die bereits anderweitig identifiziert wurden (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche). Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit dem zbAM SG, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Das Screening der Ergebnisse aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei werden die Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Im Falle von Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung der Relevanz, findet eine Diskussion zur Klärung des Ein- oder Ausschlusses statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Für die Fragestellung relevante Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der Vorgaben der Dossiervorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus dem klinischen Studienbericht (Clinical Study

Report, CSR), dem statistischen Analyseplan (SAP), Registereinträgen oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen Studien.

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V werden dabei folgende Aspekte bewertet [3]:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient/-innen sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. intransparenter Patientenfluss)

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber/-innen
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. Behandlung fehlender Werte und Drop-outs)

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als niedrig oder hoch eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials eines Endpunktes als hoch führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

In die Bewertung einfließende Studien werden anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patient/-innen, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber hinaus wird der Patientenfluss mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

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

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

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wird die untersuchte Studienpopulation genau charakterisiert. Hierfür werden neben demografischen und prognostischen Charakteristika auch die den Krankheitsstatus beschreibenden Faktoren der Studienpopulation betrachtet. Die Studienergebnisse werden mittels patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, auf Basis derer die Beurteilung des Zusatznutzens des zbAM SG erfolgt.

Im Folgenden werden die berücksichtigten Patientencharakteristika aufgeführt und die patientenrelevanten Endpunkte benannt. Die Patientenrelevanz und Validität der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte wird begründet und deren Operationalisierung beschrieben. Die zur Auswertung der Endpunkte relevanten Analysemethoden werden beschrieben.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der untersuchten Studienpopulation werden im vorliegenden Anwendungsgebiet die folgenden Baseline-Charakteristika berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- BMI (kg/m²)
- Nierenfunktion anhand Kreatinin-Clearance
- Leberfunktion
- ECOG-PS zum Screening
- Leberläsionen zu Baseline (nach RECIST Version 1.1)

- Zeit ab Diagnose der metastasierten Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Randomisierung (Monate)
- Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung
- Viszerale Metastasen zu Baseline
- Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. sechs Monate
- Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor
- Neo-/adjuvante Chemotherapie
- Frühes Rezidiv (nach Beendigung der neo-/adjuvanten Chemotherapie)
- Trop-2 H-Score
- Therapie nach Wahl des Arztes (festgelegt vor Randomisierung)

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden Endpunkte werden als patientenrelevant und entsprechend als nutzenbewertungsrelevant erachtet:

- Mortalität: OS
- Morbidität
 - PFS
 - Tumoransprechen: ORR, CBR und DOR
 - EQ-5D VAS
 - Symptomatik: EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus
- Verträglichkeit:
 - Jegliche UE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
 - Schwere UE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
 - SUE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtrate)
 - UE von besonderem Interesse

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Gesamtüberleben

Das OS ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Ergebnisse dieses Endpunktes sind objektiv interpretierbar, die Validität ist gegeben.

Das OS ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt. Es ist von grundlegender Bedeutung, ob und wie lange Patient/-innen durch die erhaltene Therapie überleben. Dies bestätigt auch der G-BA in seiner Verfahrensordnung [3]. Im Spezielleren wird das OS in der Onkologie als zentraler Endpunkt ebenso vom IQWiG, der EMA und der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) anerkannt [4-6].

Progressionsfreies Überleben

Das PFS ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.

Die Beurteilung über einen Progress der Erkrankung erfolgt im Rahmen der Überprüfung des Tumorsprechens. Ein unabhängiges Review-Komitee (BICR) oder der Prüfarzt/die Prüfärztin beurteilt gemäß standardisierter und international anerkannter Kriterien, wie z. B. den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 [7], das Tumorsprechen insgesamt in der Regel anhand radiologischer Bilder (siehe Tabelle 4-3) und damit auch, ob ein Progress vorliegt.

In klinischen Studien misst das PFS den direkten Effekt der Behandlung auf den Krankheitsverlauf mit objektiven und quantitativen Methoden. Das PFS ist ein anerkannter Endpunkt für die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden und für klinische Fachgesellschaften [4, 6, 8-10] und wird neben dem OS als einer der primären Studienendpunkte bei onkologischen Zulassungsstudien gefordert. Von der EMA wird das PFS per se als klinisch relevant anerkannt, selbst wenn keine dokumentierte Verbesserung des OS vorliegt unter der Voraussetzung, dass keine Verkürzung des OS vorliegt und die Ergebnisse gleichgerichtet sind. Die EMA sieht vor allem die patientenrelevanten Aspekte der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und des Beginns einer Folgetherapie als bedeutend an [11]. 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 Effektivität einer Behandlung ermöglicht wird, selbst mit geringen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer [10]. Im Gegensatz zur Akzeptanz des PFS in den klinischen Studien, nehmen IQWiG und G-BA bei der Nutzenbewertung eine Sonderrolle ein. Auch im europäischen Vergleich verschiedener Health Technology Assessment (HTA)-Behörden wird einzig in Deutschland der Endpunkt konsequent abgelehnt [12]. Daher spricht die DGHO in einer schriftlichen Stellungnahme im Bereich Brustkrebs auch von gravierenden Defiziten in der Methodik des IQWiG aufgrund der Nicht-Berücksichtigung von Morbiditätsendpunkten wie dem PFS [13].

Das PFS ist auch im klinischen Alltag 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 [14]. 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 [15]. 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. Das frühzeitige Erkennen, Behandeln und Lindern von belastenden tumorassoziierten Symptomen ist Ziel der onkologischen Palliativmedizin [15] und ein Hinauszögern der Progression somit unmittelbar patientenrelevant.

Ein nachgewiesener Progress des Tumors hat zudem einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patient/-innen und deren Lebensqualität. Für Patient/-innen mit onkologischen Erkrankungen stellt die Nachricht über ein erneutes Auftreten bzw. einen Progress der Erkrankung nach der Erstdiagnose ein einschneidendes und psychisch belastendes Ereignis dar. Eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004 konnte zeigen, dass für Krebspatient/-innen die Angst vor einem Progress die am häufigsten genannte Angst im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung ist [16]. Diese Angst ist eine angemessene Reaktion auf die für die Patient/-innen bedrohliche Erkrankung, sie kann in einem übermäßigen Maß jedoch auch dysfunktional werden und damit das Wohlbefinden, die Lebensqualität und das Sozialleben beeinträchtigen [17, 18]. In einer Analyse des deutschen Forschungsnetzwerks „Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of the Oncological Health Care Quality in the Adjuvant and Advanced/Metastatic Setting“ (PRAEGNANT)-Registers zum Einfluss der Krankheitsprogression auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs zeigte sich, dass das Fortschreiten der Erkrankung in diesem die reale Versorgungssituation widerspiegelndem Setting einen signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität hat [19]. Weiterhin ergab eine qualitative Befragung von Brustkrebspatientinnen in der Erst- und Zweitlinie, dass der Nachweis eines Tumoransprechens oder zumindest der Stabilisierung des Tumorfortschreitens mittels Bildgebung der wichtigste Grund sei, um überhaupt einer systemischen Therapie zuzustimmen [20].

In einer retrospektiven Untersuchung bei Patient/-innen mit HER2-negativem Brustkrebs konnte ein direkter Zusammenhang zwischen einer Progression in der Bildgebung und dem Auftreten bzw. die Verschlechterung klinisch relevanter Symptome gezeigt werden. Zudem zeigte sich, dass sich ein verlängertes PFS positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient/-innen auswirkt [21]. Auch andere Analysen bestätigen den Zusammenhang zwischen dem PFS und der Lebensqualität bzw. einem verbesserten Gesundheitszustand [22]. Zur Interpretation der Ergebnisse zum PFS und dessen Relevanz für die Patient/-innen sind daher auch die Ergebnisse zur Morbidität, im Speziellen zur Symptomatik, und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Bedeutung. Auch nach Ansicht des G-BA sind Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zusammenhang mit dem PFS

potenziell von Relevanz, insbesondere wenn „eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird“ [23].

Eine Verlängerung des PFS ohne Verschlechterung der Erkrankung stellt einen sowohl klinisch relevanten als auch patientenrelevanten Nutzen hinsichtlich der Morbidität, insbesondere bei palliativen Behandlungen, dar.

Tumoransprechen

Die Kontrolle des Tumorwachstums erfolgt v. a. anhand des Tumoransprechens. Ein Ansprechen auf die Therapie führt zur Verlängerung der Zeit bis zum Progress, Besserung oder Stabilisierung der Symptomatik und einem Hinauszögern einer Verschlechterung der Symptome, was eine hohe Patientenrelevanz darstellt.

Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgt in der Regel anhand radiologischer Bilder gemäß standardisierten und international anerkannten Kriterien, wie z. B. den RECIST Version 1.1-Kriterien [7] durch ein BICR oder den Prüfarzt/die Prüfarztin. In Tabelle 4-3 ist das Tumoransprechen des Mammakarzinoms nach RECIST Version 1.1-Kriterien dargestellt.

Tabelle 4-3: Tumoransprechen des Mammakarzinoms nach RECIST Version 1.1-Kriterien

Tumorantwort	Beurteilungskriterium
<i>Zielläsionen</i>	
CR	Verschwinden aller Zielläsionen
PR	Verringerung der Summe der größten Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30% im Vergleich zum Ausgangswert
PD	Zunahme der Summe der größten Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 20% und absolute Zunahme um 5 mm im Vergleich zur niedrigsten dokumentierten Summe
Stabile Erkrankung	Weder PR noch PD im Vergleich zur kleinsten Summe der größten Durchmesser seit Behandlungsbeginn
<i>Nicht-Zielläsionen</i>	
CR	Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und Normalisierung der Tumormarker
PD	Auftreten einer oder mehrerer neuen Läsionen oder eindeutige Progression bestehender Nicht-Zielläsionen oder
Unvollständiges Ansprechen/SD	Fortbestehen einer oder mehrerer Nicht-Zielläsionen oder Fortbestand erhöhter Tumormarker
CR: Komplettes Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD: Progression der Erkrankung; PR: Teilweises Ansprechen; SD: Stabiler Erkrankungszustand	
Quelle: [7]	

Ein wichtiger Parameter für die Beurteilung der Arzneimittelwirksamkeit ist das Tumoransprechen. In der Studie TROPiCS-02 wurden für die Bewertung des Tumoransprechens folgende Kriterien herangezogen:

Objektive Ansprechrate

Die ORR ist definiert als der Anteil der Patient/-innen, die ein CR oder PR als bestes Gesamtansprechen erreichten, das frühestens vier Wochen später durch ein BICR bestätigt wurde.

In der Onkologie ist die ORR ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung [24]. Die Patient/-innen profitieren von einem erfolgreichen Ansprechen auf die Therapie, welche sich in der Reduzierung der Tumormasse widerspiegelt. Dies hat zur Folge, dass sich die Symptome verringern oder stabilisieren, weitere Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen hinausgezögert werden können und sich die Erkrankung stabilisiert [22]. Somit besitzt die Verringerung der Tumormasse durch die Linderung der von der Tumormasse verursachten Symptome eine hohe Patientenrelevanz.

Die ORR wird von den EMA-Leitlinien zur Bewertung von Krebs-Arzneimitteln als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Antitumoraktivität empfohlen und als patientenrelevant erachtet, da Spontanremissionen bei den meisten malignen Tumoren mit partiellem Ansprechen im Normalfall nicht auftreten [4].

In der Studie TROPiCS-02 wird die ORR für beide Behandlungsarme mit zugehörigem exaktem Clopper-Pearson 95%-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsarme wird mittels zweiseitigen stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests durchgeführt. Das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) mit zugehörigen 95%-KI, berechnet mittels CMH-Methode, werden dargestellt. Es wurde nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate stratifiziert. Ergänzend wird die ORR nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüfarztin dargestellt.

Die ORR wird von der EMA als Anteil der Patient/-innen mit CR oder PR definiert. Die EMA bevorzugt eine externe unabhängige Evaluierung des Tumoransprechens [4]. Das vorliegende Nutzenbewertungsdossier hält sich an diese Vorgaben.

Dauer des Ansprechens

Die DOR ist definiert als die Zeit zwischen dem ersten dokumentierten CR oder PR und dem Zeitpunkt der PD oder dem Tod. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient/-innen kann durch eine Verlängerung der Remission oder Hinauszögern einer Krankheitsprogression verbessert werden [25, 26]. Die DOR soll gemäß EMA-Empfehlung zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden und ist somit patientenrelevant [4].

Patient/-innen wurden in der Studie TROPiCS-02 wie folgt zensiert:

- Patient/-innen, die vor Beobachtung eines Ereignisses mindestens zwei aufeinanderfolgende Studienvisiten verpassten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung des Tumoransprechens vor den fehlenden Visiten zensiert.
- Patient/-innen, die eine Folgetherapie begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung des Tumoransprechens ohne Dokumentation einer PD vor Beginn der Folgetherapie zensiert.
- Patient/-innen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung des Tumoransprechens zensiert.

Es wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Kovariate Behandlung dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test durchgeführt. Es wurde nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierten Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate stratifiziert. Ergänzend werden die mediane DOR mit zugehörigem 95%-KI sowie Kaplan-Meier (KM)-Kurven (in Anhang 4-G) dargestellt. Alle Auswertungen erfolgten auf der primär relevanten Teilpopulation gemäß dem ITT-Prinzip. Die DOR wurde nur für Patient/-innen mit Ansprechen betrachtet.

Die Beurteilung des Tumoransprechens durch die DOR erfolgte durch ein BICR; ergänzend wird die durch den Prüfarzt/die Prüfarztin beurteilte DOR dargestellt, was die Validität bestätigt.

Klinische Nutzenrate

Die CBR ist definiert als der Anteil der Patient/-innen, die ein bestätigtes CR oder PR oder einen mindestens sechs Monate anhaltenden SD als bestes Gesamtansprechen erreichten, das frühestens vier Wochen später durch ein BICR bestätigt wurde. Die Analyse der CBR erfolgte analog zur Analyse der ORR. Die CBR wurde durch ein BICR oder den Prüfarzt/die Prüfarztin anhand der RECIST-Kriterien bewertet, wodurch eine objektive Validierung ermöglicht wird.

EQ-5D VAS

Die visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Fragebogens (EQ-5D VAS) ist ein Instrument zur Erhebung des patientenberichteten Gesundheitszustands. Die Skala reicht von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand). Der EQ-5D wurde in der Indikation Brustkrebs validiert [27-29] und als patientenrelevant bewertet [30, 31].

Erhoben wurde die EQ-5D VAS zu Baseline, zu Beginn jedes Behandlungszyklus und zur letzten Studienvisite. Die Auswertung erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse basierend auf der ITT-Population für Patient/-innen mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline. Dazu wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte (entspricht 15% der Skalenbreite) betrachtet. Patient/-innen ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt der letzten adäquaten Erhebung zensiert.

Es wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Kovariate Behandlung dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test durchgeführt. Es wurde nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate stratifiziert. Ergänzend werden mediane Ereigniszeiten mit zugehörigem 95%-KI sowie KM-Kurven dargestellt. Außerdem werden die Werte im Studienverlauf anhand der mittleren Veränderung gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt grafisch dargestellt.

EORTC-QLQ-C30

Zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann der Patientenfragebogen EORTC-QLQ-C30 Version 3.0 herangezogen werden [32].

Der Fragebogen EORTC-QLQ-C30 ist ein durch die EORTC entwickeltes generisches Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient/-innen. Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen (siehe Tabelle 4-4). Über sechs Einzelfragen (im Weiteren als Items bzw. Symptomitems bezeichnet) werden Symptome abgefragt, die oft von Krebspatient/-innen berichtet werden (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten). Alle weiteren Fragen werden in drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion) und dem globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst [33]. Die Symptomskalen/-items werden der Endpunktkategorie Morbidität, die Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

Tabelle 4-4: EORTC-QLQ-C30 Skalen/Items und Fragen

EORTC-QLQ-C30 Skalen/Items	Fragen
Symptomskalen/-items^a	
Fatigue	Mussten Sie sich ausruhen? Haben Sie sich schwach gefühlt? Waren Sie müde?
Schmerzen	Hatten Sie Schmerzen? Haben die Schmerzen Sie bei Ihren täglichen Aktivitäten beeinträchtigt?
Übelkeit und Erbrechen	Haben Sie Übelkeit verspürt? Haben Sie sich erbrochen?
Dyspnoe	Waren Sie kurzatmig?
Appetitlosigkeit	Hatten Sie keinen Appetit?
Schlaflosigkeit	Hatten Sie Schlafschwierigkeiten?
Verstopfung	Hatten Sie Verstopfung?

EORTC-QLQ-C30 Skalen/Items	Fragen
Diarrhoe	Hatten Sie Durchfall?
Finanzielle Schwierigkeiten ^b	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihnen finanzielle Schwierigkeiten verursacht?
Funktionsskalen	
Körperliche Funktion	Haben Sie Schwierigkeiten bei anstrengenden Aktivitäten, wie dem Tragen einer schweren Einkaufstasche oder eines Koffers? Fällt es Ihnen schwer, einen langen Spaziergang zu machen? Haben Sie Schwierigkeiten, einen kurzen Spaziergang außerhalb des Hauses zu machen? Müssen Sie tagsüber im Bett oder in einem Stuhl bleiben? Benötigen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder bei der Benutzung der Toilette?
Rollenfunktion ^a	Waren Sie bei der Ausübung Ihrer Arbeit oder anderer täglicher Aktivitäten eingeschränkt? Waren Sie bei der Ausübung Ihrer Hobbys oder anderen Freizeitaktivitäten eingeschränkt?
Kognitive Funktion ^a	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf Dinge zu konzentrieren, z. B. eine Zeitung zu lesen oder fernzusehen? Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?
Emotionale Funktion ^a	Haben Sie sich angespannt gefühlt? Haben Sie sich Sorgen gemacht? Haben Sie sich gereizt gefühlt? Haben Sie sich deprimiert gefühlt?
Soziale Funktion ^a	Hat sich Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung auf Ihr Familienleben ausgewirkt? Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihre sozialen Aktivitäten beeinträchtigt?
Globaler Gesundheitsstatus	
	Wie würden Sie Ihren allgemeinen Gesundheitszustand in der letzten Woche bewerten? Wie würden Sie Ihre allgemeine Lebensqualität in der letzten Woche bewerten?
a: Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen Woche vor der Befragung.	
b: Da finanzielle Schwierigkeiten kein körperlich spürbares Symptom darstellen, wird das Item nicht als patientenrelevant angesehen und entsprechend nicht dargestellt.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30	

Die Fragen der Symptomskalen/-items und Funktionsskalen sind von Patient/-innen auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht), 2 (ein wenig), 3 (mäßig) bis 4 (sehr) zu beantworten. Die Fragen

zum globalen Gesundheitsstatus sollen auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent) bewertet werden. Zur Auswertung werden die für die Skalen/Items ermittelten Durchschnittswerte jeweils in Werte zwischen 0 und 100 transformiert [32]. Ein höherer Wert in den Symptomskalen/-items steht für eine stärker ausgeprägte Symptomatik, ein höherer Wert in den Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus entspricht einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zur Bewertung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird für die verschiedenen Skalen/Items des EORTC-QLQ-C30 jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte betrachtet.

Die Patient/-innen in der Zielpopulation befinden sich in einem weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Brustkrebserkrankung; für sie kommt nur noch eine palliative Therapie infrage. Das Ziel der Palliativmedizin ist sowohl die Vorbeugung und Linderung von Leiden, das frühzeitige Erkennen und Behandeln von belastenden Symptomen als auch die Verbesserung der Lebensqualität [15]. Per Definition sind Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität unmittelbar patientenrelevant. Sowohl der G-BA als auch das IQWiG erkennen die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanten Endpunkt an [3, 34].

Der EORTC-QLQ-C30 wird u. a. beim frühen und metastasierten Brustkrebs eingesetzt [35] und ist für Patient/-innen mit metastasiertem Brustkrebs validiert [36]. Der EORTC-QLQ-C30 ermöglicht die Bewertung der momentanen Symptomatik und Lebensqualität anhand der Einschätzungen durch die Patient/-innen selbst, wodurch eine unmittelbare Patientenrelevanz der Erhebungen gegeben ist. Auch vom G-BA wurde der EORTC-QLQ-C30 bereits in zahlreichen anderen Verfahren in vergleichbaren Anwendungsgebieten als valider und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt [37-39].

Eine Minimal Important Difference (MID) von zehn Punkten gilt als international etablierte Irrelevanzgrenze zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Veränderung in den einzelnen Skalen/Items des EORTC-QLQ-C30 [40, 41]. Auch gemäß den Vorgaben des G-BA ist die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung unter Verwendung dieser akzeptierten MID durchzuführen [42]. In einer aktuellen Nutzenbewertung kommt das IQWiG ebenfalls zu dem Schluss, dass ein Schwellenwert von zehn Punkten für die Bewertung heranzuziehen ist [43].

Unerwünschte Ereignisse

Als UE gilt jedes unbeabsichtigte medizinische Ereignis, das während der Studienbehandlung oder in einem begrenzten Zeitraum danach auftritt oder sich verschlechtert; diese Ereignisse müssen nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehen. Zu erwartende Fluktuationen hinsichtlich bestehender Erkrankungen, einschließlich der zu untersuchenden Erkrankung, Anzeichen und Symptome der zu untersuchenden Erkrankung, die keine signifikante Verschlimmerung oder Exazerbation darstellen oder eine Progression der zu untersuchenden Erkrankung, werden nicht als UE betrachtet.

Die Erhebung von UE erfolgt im Rahmen klinischer Studien standardisiert mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und nach den Regeln der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice. Der Schweregrad wird durch den Prüfarzt/die Prüfarztin gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) eingestuft.

Zur Bewertung des Verträglichkeitsprofils des zbAM SG im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird die Zeit bis zum ersten Auftreten des entsprechenden UE betrachtet. Folgende Ereignisse werden als relevant erachtet:

- Gesamtraten
 - Jegliche UE
 - Schwere UE
 - SUE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse
- UE getrennt nach SOC und PT
 - Jegliche UE getrennt nach SOC und PT
 - Schwere UE getrennt nach SOC und PT
 - SUE getrennt nach SOC und PT

Schwere UE sind definiert als UE von CTCAE-Grad ≥ 3 . Als SUE werden im Allgemeinen Ereignisse eingestuft, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, zu Behinderung/Invalidität führen, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts erfordern oder kongenitale Anomalien zur Folge haben sowie Ereignisse, die eine medizinische oder chirurgische Intervention zur Vermeidung zuvor aufgeführter Ereignisse erfordern. UE getrennt nach SOC und PT werden gemäß folgender Häufigkeitskriterien selektiert:

- Jegliche UE getrennt nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patient/-innen in einem Studienarm oder bei mindestens zehn Patient/-innen in einem Studienarm auftreten
- Schwere UE getrennt nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patient/-innen in einem Studienarm oder bei mindestens zehn Patient/-innen in einem Studienarm auftreten
- SUE getrennt nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patient/-innen in einem Studienarm oder bei mindestens zehn Patient/-innen in einem Studienarm auftreten

Dem Verträglichkeitsprofil kommt generell bei jeder Therapie eine besondere Bedeutung zu: Neben den erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels treten in vielen Fällen auch UE auf,

die Patient/-innen neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten können. Die Bedeutung von UE ist abhängig von ihrer Schwere, ihrer Häufigkeit, ihrer Behandelbarkeit bzw. der Reversibilität ihrer Symptome. Sowohl der G-BA als auch das IQWiG erkennen UE als patientenrelevanten Endpunkt an [3, 34].

Neben der ärztlichen Einschätzung der UE mittels CTCAE werden neun Items aus der patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome, PRO)-Version der CTCAE-Kriterien und damit die Patientensicht auf die Verträglichkeit erhoben. Der PRO-CTCAE-Fragebogen stellt ein weiteres Instrument zur Messung und Beurteilung der symptomatischen Toxizität bei Krebspatient/-innen dar und wurde bereits als deutsche Ausgabe validiert [44, 45]. Die Patient/-innen beurteilen ihre behandlungsspezifische Symptomatik anhand der Items verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Diarrhoe, Bauchschmerz, Kurzatmigkeit, Haarausfall, Fatigue des PRO-CTCAE jeweils auf einer Skala von 0 bis 4. Die Ergebnisse des PRO-CTCAE werden ergänzend und deskriptiv dargestellt.

Analysemethoden

Die Auswertung der Endpunkte OS, PFS, DOR, EQ-5D VAS, der Skalen des EORTC-QLQ-C30 und der UE erfolgt mittels Ereigniszeitanalyse unter Berücksichtigung endpunktspezifischer Zensierungsregeln. Es werden stratifizierte Cox-Regressionsmodelle herangezogen und das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95%-KI dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt.

Die ORR und CBR werden mit zugehörigen exakten Clopper-Pearson 95%-KI dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsarme erfolgt jeweils durch einen zweiseitigen stratifizierten CMH-Test; das relative Risiko (RR), das OR und die Risikodifferenz (RD) mit zugehörigen 95%-KI werden ebenfalls berechnet.

Die ergänzende Auswertung der Items des PRO-CTCAE erfolgt deskriptiv.

Die Analyse aller Endpunkte erfolgte auf der Interimsanalyse 2 vom 01. Juli 2022 der Studie TROPiCS-02. Für das OS liegt zudem ein weiterer Datenschnitt vom 01. Dezember 2022 vor, der ebenfalls dargestellt wird. Zusätzlich werden auch die Ergebnisse zum primären Analysezeitpunkt des Endpunkts PFS (Interimsanalyse 1, Datenschnitt vom 03. Januar 2022) präsentiert. Für ausgewählte Endpunkte – OS, PFS nach BICR-Bewertung als primärer Endpunkt der Studie und globaler Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30 – werden neben der Auswertung auf der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie auch die Ergebnisse auf der gesamten Studienpopulation ergänzend betrachtet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

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

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

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

Da keine Meta-Analysen durchgeführt werden, wird auf die Beschreibung einer Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Auf Studienebene dienen Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit gegenüber methodischer Variation.

In der Studie TROPiCS-02 waren Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Diese umfassen insbesondere die Wahl unterschiedlicher Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS sowie die Bewertung der Ereignisse durch ein BICR oder den Prüfarzt/die Prüfarztin. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt PFS die Bewertung durch ein BICR als primäre Analyse und die Bewertung durch den Prüfarzt/die Prüfarztin als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Für die Zeit bis zur Verschlechterung für die Skalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 ist der Tod als Ereignis in der Analyse präspezifiziert, in der vorliegenden Nutzenbewertung wird in der Hauptanalyse abweichend dazu der Tod als Zensierungsgrund gewertet und die präspezifizierte Analyse als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Subgruppenvariablen

Subgruppenvariable	Subgruppen
Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung ^a	2 Therapielinien 3 oder 4 Therapielinien
Viszerale Metastasen zu Baseline ^a	ja nein
Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate ^a	ja nein
Alter	<65 Jahre ≥65 Jahre

Subgruppenvariable	Subgruppen
Abstammung	kaukasisch nicht-kaukasisch
ECOG-PS zum Screening	0 1
Region	Nordamerika Europa
Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor	≤12 Monate >12 Monate
Therapie nach Wahl des Arztes ^b	Eribulin Capecitabin Vinorelbin
Frühes Rezidiv ^c	ja nein
Leberläsionen zu Baseline nach RECIST Version 1.1	ja nein
Neo-/adjuvante Chemotherapie	ja nein
Trop-2 H-Score	<100 ≥100 bis ≤200 >200
<p>a: Stratifizierungsfaktor der Randomisierung</p> <p>b: Die Gabe von Gemcitabin als TPC war in der Studie TROPiCS-02 möglich. Da Gemcitabin in Deutschland keine zugelassene Therapieoption ist, werden Patient/-innen, für die Gemcitabin vor dem Zeitpunkt der Randomisierung als potenzielle Behandlung festgelegt wurde, daher in den für die Nutzenbewertung heranzuziehenden Auswertungen ausgeschlossen. Somit fällt auch die Subgruppe Gemcitabin dieses Subgruppenmerkmals weg.</p> <p>c: Ein frühes Rezidiv ist definiert als ein Rezidiv der metastasierten Erkrankung innerhalb eines Jahres nach Beendigung der neo-/adjuvanten Chemotherapie. Patient/-innen, die keine neo-/adjuvante Chemotherapie erhielten, werden zur Subgruppe „kein frühes Rezidiv“ gezählt.</p> <p>CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; Trop-2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2</p>	

Den Modulvorlagen entsprechend werden Subgruppenanalysen nur dann als relevant erachtet, wenn mindestens zehn Patient/-innen pro Subgruppe in die Analyse eingehen und bei binären Endpunkten zudem in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse beobachtet wurden. Für UE getrennt nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt.

Grundsätzlich werden Subgruppenanalysen für jeden Endpunkt für die primär relevante Analyse betrachtet. Für Ereigniszeitanalysen wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodellen dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Zur Identifikation von

Effektmodifikationen wird ein auf dem Wald-Test basierender p-Wert aus einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung und Subgruppenvariable sowie der Interaktion von Behandlung und Subgruppenvariable herangezogen. Für dichotome Endpunkte werden RR, OR und RD mittels unstratifizierter CMH-Methode innerhalb jeder Subgruppe dargestellt. Die Homogenität des Behandlungseffekts zwischen den Subgruppen wird anhand des RR mithilfe von Cochran's Q-Statistik bewertet.

Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird bei einem p-Wert von $<0,05$ angenommen. Sofern fazitrelevant, führen solche Effektmodifikationen zu getrennten Nutzaussagen. Für den Endpunkt OS werden die Unterschiede der Effektstärke und Effektrichtung in den präspezifizierten Subgruppen zusätzlich unabhängig von statistisch signifikanten Interaktionstests zur Beurteilung potenzieller Effektmodifikationen betrachtet.

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgt nur für Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest (p-Wert $<0,05$) aufweisen. Alle weiteren Subgruppenanalysen werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Im Zusammenhang mit den Behandlungsoptionen für vortherapierte Patient/-innen im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium wurden auch für weitere Wirkstoffe Unterschiede des Behandlungseffekts nach der Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor beobachtet [46, 47]. Daher wird die Subgruppe Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor, die in der Studie TROPiCS-02 mit einem Cut-off von 12 Monaten präspezifiziert ist, als besonders relevante Subgruppe angesehen. Diese Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 und Abschnitt 4.4.2 zusätzlich sowie unter Berücksichtigung weiterer Cut-off-Werte für die Behandlungsdauer von 6 und 18 Monaten für den Endpunkt OS betrachtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“

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

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

bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

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

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

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

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

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

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

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden, wird auf die Beschreibung einer Methodik verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TROPiCS-02 (NCT03901339)	ja	ja	laufend	<u>Studiendauer</u> ca. 5 Jahre, 5 Monate <u>Datenschnitte</u> 03. Januar 2022 (Analyse des primären Endpunkts und Interimsanalyse 1 OS) 01. Juli 2022 (Interimsanalyse 2 OS) 01. Dezember 2022 (Finale Analyse OS)	SG TPC (Eribulin, Vinorelbin, Capecitabin, Gemcitabin)
EVER-132-002 (NCT04639986)	nein	ja	laufend	<u>Studiendauer</u> ca. 3 Jahre, 4 Monate	SG TPC (Eribulin, Vinorelbin, Capecitabin, Gemcitabin)
ASCENT-07 (NCT05840211)	nein	ja	laufend	<u>Studiendauer</u> ca. 5 Jahre, 7 Monate	SG TPC (Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Capecitabin)
OS: Gesamtüberleben; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-6 ist der 03. Juli 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EVER-132-002 (NCT04639986)	A7 – Keine Ergebnisse verfügbar
ASCENT-07 (NCT05840211)	A7 – Keine Ergebnisse verfügbar

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 03. Juli 2023 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane. Die Suche nach RCT mit dem zbAM SG ergab insgesamt 278 Treffer (Abbildung 1). Nach Ausschluss der Duplikate (n=65) wurden die verbliebenen 213 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlussgründen selektiert. Dabei wurden anhand des Titel-/Abstractscreenings 211 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Demnach wurden zwei Volltexte gesichtet. Bei den beiden Volltexten handelte es sich um relevante Publikationen zur Studie TROPiCS-02 [48, 49].

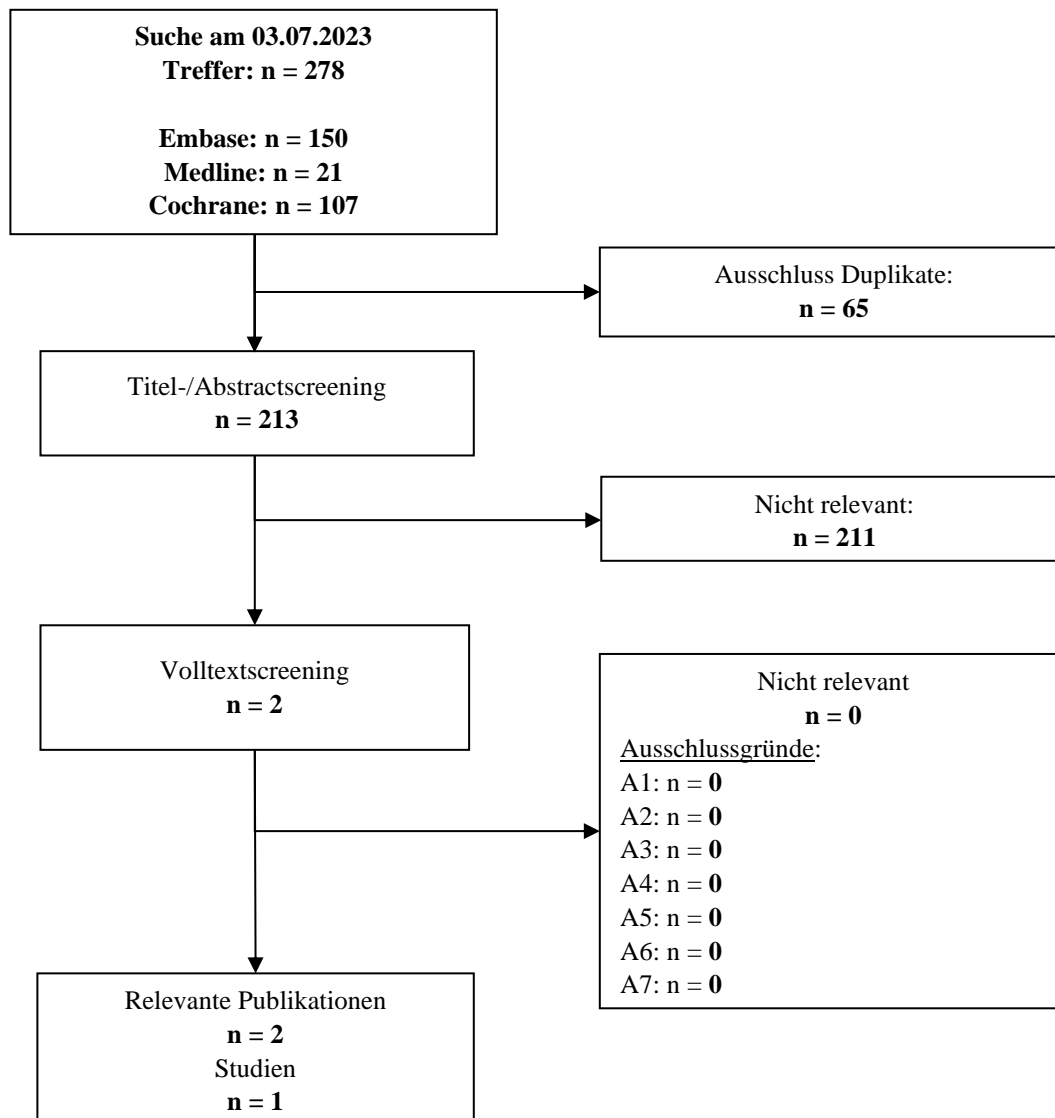


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TROPiCS-02	ClinicalTrials.gov (NCT03901339 [50]) EU-CTR (2018-004201-33 [51]) ICTRP (NCT03901339 [52])	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 03. Juli 2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Treffer identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde auf Studien beschränkt, die bereits in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurden. Es konnten keine zusätzlichen Quellen (Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen) zur Studie TROPiCS-02 identifiziert werden, die für die Bewertung von SG relevant sind.

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 03. Juli 2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
TROPiCS-02	ja	ja	nein	ja [53]	ja [50-52]	ja [48, 49]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TROPiCS-02	Phase 3, RCT, offen, parallel, international, multizentrisch	Erwachsene Patient/-innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine CDK4/6-Inhibitor-Therapie, eine Endokrin-basierte Therapie, ein Taxan und mindestens zwei, nicht mehr als vier Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung erhalten haben.	SG (N=272) TPC (N=271) <u>Primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation^a</u> SG (N=205) TPC (N=213)	<u>Studiendauer</u> Screening: 28 Tage Behandlung: bis zum Progress, Tod, Studienabbruch, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität. Die letzte Visite erfolgte bis zu 30 Tage nach der letzten Behandlung. <u>Datenschnitte^b</u> : 03. Januar 2022 01. Juli 2022 01. Dezember 2022	<u>Ort</u> 91 Zentren in 9 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, UK und USA) <u>Zeitraum</u> 05/2019 – laufend	<u>Primärer Endpunkt</u> PFS nach BICR-Bewertung <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> • OS • ORR • CBR • DOR • EQ-5D VAS • EORTC-QLQ-C30 • UE ^c
<p>a: Die in der Studie TROPiCS-02 vorgesehene mögliche Behandlung mit Gemcitabin bei Randomisierung in den TPC-Arm stellt keine in Deutschland zugelassene Therapieoption dar. Patient/-innen, für die Gemcitabin vor dem Zeitpunkt der Randomisierung als potenzielle Behandlung bei Randomisierung in den TPC-Arm festgelegt wurde, werden für die primär relevanten Auswertungen ausgeschlossen. Daher wird diese Teilpopulation als primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation dargestellt. Ergänzend werden zudem die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation für ausgewählte Endpunkte gezeigt.</p> <p>b: Siehe auch Tabelle 4-6.</p> <p>c: Ergänzend zu den UE werden die Ergebnisse zu den PRO-CTCAE deskriptiv dargestellt.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: Unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SG	TPC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
TROPiCS-02	10 mg/kg SG i.v. an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus	1,4 mg/m ² KOF bzw. 1,23 mg/m ² KOF Eribulin ^a i.v. an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus oder 1.000-1.250 mg/m ² KOF Capecitabin oral zweimal täglich für zwei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause oder 25 mg/m ² KOF Vinorelbin i.v. wöchentlich oder 800-1.200 mg/m ² KOF Gemcitabin ^b i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus	<u>Vorbehandlung für SG-Patient/-innen</u> Behandlung mit Antipyretika, H1- und H2-Blockern zur Vorbeugung von Infusionsreaktionen, Gabe von Kortikosteroiden (50 mg Hydrocortison oder Äquivalent) möglich, falls bei einer vorherigen Infusion eine Reaktion aufgetreten ist. Behandlungen zur Vorbeugung und Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen werden empfohlen (Bei anhaltender Übelkeit und Erbrechen Gabe eines 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten, eines NK1-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason, bei erwarteter Übelkeit Olanzapin). <u>Vorbehandlung für TPC-Patient/-innen</u> Behandlung zur Vorbeugung von Infusionsreaktionen, Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin.
<p>a: Abweichende Dosierung für nordamerikanische (1,4 mg/m²) bzw. europäische (1,23 mg/m²) Zentren. b: Gemcitabin stellt keine in Deutschland zugelassene Therapieoption dar; dies wurde in den für die Nutzenbewertung heranzuziehenden Auswertungen entsprechend berücksichtigt. 5-HT3: 5-Hydroxytryptamin Typ 3; H1/2: Histamin 1/2; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; NK1: Neurokinin 1; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes</p>			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TROPiCS-02, ITT-Population)

TROPiCS-02	SG N=205	TPC N=213
Alter (Jahre)		
Mittelwert (Std)	56,3 (10,99)	55,4 (10,34)
Median (Min; Max)	56,0 (29; 86)	55,0 (27; 78)
Alter, n (%)		
<65 Jahre	158 (77,1)	161 (75,6)
≥65 Jahre	47 (22,9)	52 (24,4)

TROPiCS-02	SG N=205	TPC N=213
Geschlecht, n (%)		
männlich	2 (1,0)	3 (1,4)
weiblich	203 (99,0)	210 (98,6)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	7 (3,4)	5 (2,3)
schwarz oder afroamerikanisch	7 (3,4)	8 (3,8)
mehrere Angaben	0	1 (0,5)
Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln	0	1 (0,5)
kaukasisch	143 (69,8)	143 (67,1)
andere	0	3 (1,4)
nicht erhoben ^a	48 (23,4)	52 (24,4)
Ethnie, n (%)		
hispanisch oder latino	4 (2,0)	10 (4,7)
nicht hispanisch oder latino	169 (82,4)	161 (75,6)
nicht bekannt	12 (5,9)	8 (3,8)
nicht erhoben ^a	19 (9,3)	27 (12,7)
fehlend	1 (0,5)	7 (3,3)
Region, n (%)		
Nordamerika	80 (39,0)	83 (39,0)
Europa	125 (61,0)	130 (61,0)
BMI (kg/m²) zu Baseline		
Mittelwert (Std)	25,8 (5,79)	25,2 (5,33)
Median (Min; Max)	25,0 (16,3; 61,0)	24,2 (15,8; 44,8)
Nierenfunktion anhand Kreatinin-Clearance^b zu Baseline, n (%)		
<30 mL/min	0	0
≥30 mL/min und <60 mL/min	15 (7,3)	17 (8,0)
≥60 mL/min und <90 mL/min	78 (38,0)	77 (36,2)
>90 mL/min	110 (53,7)	119 (55,9)
fehlend	2 (1,0)	0
Leberfunktion^c zu Baseline, n (%)		
normal	88 (42,9)	83 (39,0)
leichte Funktionseinschränkung	113 (55,1)	126 (59,2)
moderate Funktionseinschränkung	2 (1,0)	4 (1,9)
fehlend	2 (1,0)	0

TROPiCS-02	SG N=205	TPC N=213
ECOG-PS zum Screening, n (%)		
0	90 (43,9)	99 (46,5)
1	115 (56,1)	114 (53,5)
Leberläsionen zu Baseline nach RECIST Version 1.1, n (%)		
ja	181 (88,3)	187 (87,8)
nein	24 (11,7)	26 (12,2)
Zeit ab Diagnose der metastasierten Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Randomisierung (Monate)		
Mittelwert (Std)	53,7 (33,85)	52,3 (32,30)
Median (Min; Max)	46,0 (6,7; 216,2)	46,6 (3,0; 248,8)
Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierte Erkrankung, n (%)^d		
2	96 (46,8)	102 (47,9)
3-4	109 (53,2)	111 (52,1)
Viszerale Metastasen zu Baseline, n (%)^d		
ja	196 (95,6)	205 (96,2)
nein	9 (4,4)	8 (3,8)
Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. sechs Monate, n (%)^d		
ja	183 (89,3)	185 (86,9)
nein	22 (10,7)	28 (13,1)
Therapie nach Wahl des Arztes (festgelegt vor Randomisierung), n (%)		
Capecitabin	21 (10,2)	23 (10,8)
Eribulin	128 (62,4)	130 (61,0)
Vinorelbin	56 (27,3)	60 (28,2)
Dauer der vorangegangenen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor, n (%)		
≤12 Monate	118 (57,6)	128 (60,1)
>12 Monate	82 (40,0)	82 (38,5)
fehlend	5 (2,4)	3 (1,4)
Frühes Rezidiv nach neo-/adjuvanter Chemotherapie, n (%)		
ja	13 (6,3)	17 (8,0)
nein	185 (90,2)	192 (90,1)
fehlend	7 (3,4)	4 (1,9)
Neo-/adjuvante Chemotherapie, n (%)		
ja	125 (61,0)	145 (68,1)
nein	80 (39,0)	68 (31,9)

TROPiCS-02	SG N=205	TPC N=213
Trop-2 H-Score, n (%)		
<100	68 (33,2)	73 (34,3)
≥100 bis ≤200	71 (34,6)	78 (36,6)
>200	42 (20,5)	26 (12,2)
fehlend	24 (11,7)	36 (16,9)
a: Erhebung nach lokalen Richtlinien nicht erlaubt b: Kreatinin-Clearance aus Cockcroft-Gault-Gleichung hergeleitet c: Definiert durch normal: Bilirubin ≤ULN und AST ≤ULN; leichte Funktionseinschränkung: Bilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN < Bilirubin ≤1,5xULN; moderate Funktionseinschränkung: 1,5xULN ≤ Bilirubin ≤3xULN d: Stratifizierungsfaktor; Angaben gemäß IWRS AST: Aspartataminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IWRS: Interaktives Webdialogsystem; Max: Maximum; Min: Minimum; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SG: Sacituzumab govitecan; Std: Standardabweichung; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; Trop-2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2; ULN: Obergrenze des Normbereichs		

Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TROPiCS-02, ITT-Population)

TROPiCS-02	SG n (%)	TPC n (%)
Patient/-innen randomisiert (ITT-Population)	205	213
randomisiert, aber nicht behandelt	4 (2,0)	19 (8,9)
Grund für die Nicht-Behandlung:		
Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (0,5)	12 (5,6)
Entscheidung des Sponsors	0	1 (0,5)
andere	3 (1,5)	6 (2,8)
erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Safety-Population)	201 (98,0)	194 (91,1)
Behandlung beendet/abgebrochen	194 (94,6)	192 (90,1)
Gründe:		
Progression der Erkrankung	162 (79,0)	160 (75,1)
Nicht-Einhaltung des Protokolls	1 (0,5)	3 (1,4)
Tod	2 (1,0)	2 (0,9)
Behandlungsverzögerung >3 Wochen	3 (1,5)	1 (0,5)
Einwilligungserklärung zurückgezogen	8 (3,9)	14 (6,6)
UE	14 (6,8)	6 (2,8)
COVID-19	0	1 (0,5)
andere	4 (2,0)	5 (2,3)
Weiterhin unter Behandlung	7 (3,4)	2 (0,9)

TROPiCS-02	SG n (%)	TPC n (%)
Studie beendet/abgebrochen	151 (73,7)	166 (77,9)
Gründe:		
Tod	136 (66,3)	119 (55,9)
Einwilligungserklärung zurückgezogen	8 (3,9)	33 (15,5)
Lost-to-follow-up	3 (1,5)	6 (2,8)
Entscheidung des Sponsors	0	1 (0,5)
COVID-19	0	1 (0,5)
andere	4 (2,0)	6 (2,8)
Weiterhin unter Beobachtung	54 (26,3)	47 (22,1)
Datenschnitt: 01.07.2022		
Patientendisposition zum Datenschnitt 01.12.2022 befindet sich in Anhang 4-G.		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; ITT: Intention-to-treat; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-15: Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TROPiCS-02, Safety-Population)

TROPiCS-02	SG	Capecitabin	Eribulin	Vinorelbin	TPC gesamt
Behandlungsdauer^a (Monate)					
N	201	22	120	52	194
Mittelwert (Std)	5,61 (5,554)	4,80 (4,101)	4,34 (4,005)	1,94 (1,808)	3,75 (3,717)
Median (Min; Max)	3,98 (0,03; 30,36)	4,53 (0,23; 12,91)	3,37 (0,03; 22,18)	1,18 (0,03; 8,05)	2,56 (0,03; 22,18)
a: Zeit von Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation Datenschnitt: 01.07.2022					
Max: Maximum; Min: Minimum; SG: Sacituzumab govitecan; Std: Standardabweichung; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

Tabelle 4-16: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TROPiCS-02, ITT-Population)

TROPiCS-02	SG	TPC
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben^a (Monate)		
N	205	213
Mittelwert (Std)	15,17 (8,837)	13,41 (0,048)
Median (Min; Max)	13,93 (0,03; 36,47)	10,78 (0,03; 38,05)
Beobachtungsdauer für progressionsfreies Überleben nach BICR-Bewertung^b (Monate)		
N	205	213
Mittelwert (Std)	5,02 (4,875)	3,44 (3,230)
Median (Min; Max)	3,71 (0,03; 29,08)	2,60 (0,03; 16,59)

TROPiCS-02	SG	TPC
Beobachtungsdauer für Tumoransprechen nach BICR-Bewertung^c (Monate)		
N	194	175
Mittelwert (Std)	6,06 (5,387)	4,41 (3,706)
Median (Min; Max)	4,40 (0,33; 29,08)	3,32 (0,26; 22,70)
Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS^d (Monate)		
N	175	163
Mittelwert (Std)	6,6 (5,63)	4,8 (3,82)
Median (Min; Max)	5,0 (0,0; 30,4)	3,9 (-0,1 ^f ; 22,9)
Beobachtungsdauer für EORTC-QLQ-C30^d (Monate)		
N	174	165
Mittelwert (Std)	6,8 (5,65)	4,7 (3,81)
Median (Min; Max)	5,4 (0,0; 30,4)	3,7 (0,3; 22,9)
Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse^e (Monate)		
N	201	194
Mittelwert (Std)	6,49 (5,509)	4,62 (3,748)
Median (Min; Max)	4,96 (0,20; 30,36)	3,53 (0,26; 23,16)
<p>a: Zeit von Randomisierung bis zum Tod oder zum letzten Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass der/die Patient/-in noch am Leben war</p> <p>b: Zeit von Randomisierung bis zur Progression, zum Tod oder zur letzten verfügbaren Tumorbewertung</p> <p>c: Zeit von Randomisierung bis zur letzten verfügbaren Tumorbewertung vor Beginn einer Folgetherapie für Patient/-innen mit mindestens einer Bewertung (nach BICR)</p> <p>d: Zeit von Behandlungsbeginn bis zur letzten verfügbaren Erhebung für Patient/-innen mit mindestens einer Erhebung</p> <p>e: Zeit von Behandlungsbeginn bis zur letzten Dosis +30 Tage oder bis zum Tod oder dem letzten Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass der/die Patient/-in noch am Leben war</p> <p>f: Ein/-e Patient/-in füllte den Fragebogen vor der Gabe der ersten Studienmedikation aus.</p> <p>Datenschnitt: 01.12.2022 für Gesamtüberleben, 01.07.2022 für die weiteren Endpunkte</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen; Max: Maximum; Min: Minimum; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SG: Sacituzumab govitecan; Std: Standardabweichung; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

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

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

Studiendesign

Die Phase 3-Studie TROPiCS-02 wurde in einem randomisierten und offenen Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden erwachsene Patient/-innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen, 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 Patient/-innen wurden entweder auf eine Behandlung mit SG oder auf eine TPC randomisiert. Die Behandlung mit SG erfolgte gemäß aktueller Fachinformation: 10 mg/kg i.v. an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus. Für die TPC standen die folgenden Therapieoptionen zur Auswahl, die ebenfalls jeweils gemäß gültiger Fachinformation verabreicht wurden:

- Eribulin: 1,4 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in nordamerikanischen Zentren bzw. 1,23 mg/m² KOF in europäischen Zentren i.v. an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus
- Capecitabin: 1.000-1.250 mg/m² KOF oral zweimal täglich für zwei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause
- Vinorelbin: 25 mg/m² KOF i.v. wöchentlich über 6-10 Minuten
- Gemcitabin: 800-1.200 mg/m² KOF i.v. über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus

Die Patient/-innen wurden durch ein interaktives Webdialogsystem (Interactive Web-based Response System, IWRS) im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung (2 vs. 3-4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und der Dauer der Endokrin-basierten Therapie in der metastasierten Erkrankung (mindestens sechs Monate ja vs. nein).

Nach einer bis zu 28 Tage dauernden Screening-Phase wurden die Patient/-innen bis zum Tod, der Progression der Erkrankung, dem Studienabbruch, oder bis zur Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität behandelt. Die letzte Studienvsitede erfolgte bis zu 30 Tage nach der letzten Behandlung.

Die Studie wurde international und multizentrisch durchgeführt. Die Zentren erstreckten sich auf die folgenden Länder: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, die Niederlande, Spanien, das Vereinigte Königreich (United Kingdom, UK) und die Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Komparator in der Studie TROPiCS-02, eine TPC unter der Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder Gemcitabin, ermöglicht den Nachweis des Zusatznutzens von SG gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.

Die vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegte zVT ist eine Monotherapie mit folgenden Wirkstoffen:

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie; diese nur für Patient/-innen, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

Zusätzlich sieht die Gilead Sciences GmbH Trastuzumab-Deruxtecan als weitere zVT an.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich die Patient/-innen in einer Behandlungssituation ohne kurative Zielsetzung und somit in der palliativen Therapiesituation in den Stadien IIIc und IV [49]. Diesen Patient/-innen stehen nur noch wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Für die TPC standen mit Beginn der Studie TROPiCS-02 die zuvor genannten Therapieoptionen, jeweils gemäß gültiger Fachinformation, zur Auswahl. Die Entscheidung des Arztes/der Ärztin für die jeweilige Therapie erfolgte vor dem Zeitpunkt der Randomisierung. Der in der Studie TROPiCS-02 gewählte Komparator TPC unter Auswahl aller im Anwendungsgebiet zweckmäßigen Wirkstoffe gewährleistet eine optimierte, patientenindividuelle Therapieentscheidung; damit spiegeln die in der Studie verfügbaren Therapieoptionen im TPC-Arm die im Versorgungsalltag genutzten Therapien sehr gut wider. Erst in den letzten Jahren wurden weitere Therapieoptionen für Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs zugelassen, die die Therapielandschaft erweiterten. In den aktuellen Therapieempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) wurden vor allem diese zielgerichteten Therapien und CDK4/6-Inhibitoren ergänzt, aber bereits auch SG für Patient/-innen mit vortherapiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs empfohlen.

Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapie stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet von SG bei Patient/-innen, die bereits zwei oder mehr systemische Vortherapien erhalten haben, nur noch für wenige Patient/-innen eine Behandlungsoption dar. Diese Therapien gelten vor allem bei Patient/-innen mit einem erhöhten Rezidivrisiko als

gängige Optionen in der neo-/adjuvanten Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs [54]. 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. Da Kombinationschemotherapien in der Regel bereits in früheren Therapielinien zum Einsatz kommen, sind diese in den überwiegenden Fällen keine angemessene Behandlungsoption. Die damit einhergehenden Belastungen aufgrund zusätzlicher Toxizitäten ohne Evidenz für eine substantielle Verbesserung der Prognose, kann höchstens in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden. Anthrazykline erhöhen besonders das Risiko einer Herzschiädigung (Kardiotoxizität); Taxane sind vor allem für ihre Neurotoxizität bekannt. Bei der Therapieauswahl spielen sowohl die Präferenzen der Patient/-innen bezüglich dieser Nebenwirkungen als auch die fachliche Einschätzung bezüglich der nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapien eine Rolle. Bei stark vortherapierten Patient/-innen kommen daher weitestgehend nur noch die vom G-BA benannten zVT Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin zum Einsatz.

Die Nachweise zum Zusatznutzen werden primär gegenüber der Gesamtheit der Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin erbracht. Da Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet keine in Deutschland zugelassene Therapieoption darstellt, wurden Patient/-innen der Studie TROPiCS-02, für die Gemcitabin vor dem Zeitpunkt der Randomisierung als potenzielle Behandlung bei Randomisierung in den TPC-Arm festgelegt wurde, in den primär nutzenbewertungsrelevanten Auswertungen ausgeschlossen. Damit wird in der primär nutzenbewertungsrelevanten Population die vom G-BA festgelegte zVT korrekt umgesetzt.

Studienpopulation

Den Einschlusskriterien entsprechend wurden in die Studie TROPiCS-02 erwachsene Patient/-innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen, die zuvor eine CDK4/6-Inhibitor-Therapie, eine Endokrin-basierte Therapie, ein Taxan und zwei bis vier Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Eine neo-/adjuvante Chemotherapie wurde als solche gezählt, sofern sich eine nicht-operable, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelte. Alle Patient/-innen mussten für eine der Therapieoptionen der TPC geeignet sein und eine gemäß RECIST Version 1.1 messbare Erkrankung aufweisen.

Generell werden alle im TPC-Arm verfügbaren Therapieoptionen – Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und Gemcitabin – in der klinischen Praxis eingesetzt. Gemcitabin stellt vor allem in Nordamerika eine adäquate Therapie dar. So empfiehlt das National Comprehensive Cancer

Network (NCCN) explizit Gemcitabin sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie für Patient/-innen mit HR-positivem oder HR-negativem, HER2-negativem Brustkrebs und führt an, dass Gemcitabin selbst in stark vortherapierten Patient/-innen wirksam ist [55]. Da Gemcitabin als Monotherapie jedoch keine in Deutschland zugelassene Therapieoption darstellt, wurde die Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschränkt. Patient/-innen, für die Gemcitabin vor dem Zeitpunkt der Randomisierung als potenzielle Behandlung bei Randomisierung in den TPC-Arm festgelegt wurde, wurden aus den primär für die Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen ausgeschlossen. Trotz Zuteilung dieser Patient/-innen zu Gemcitabin als TPC in der Studie TROPiCS-02 entsprechen diese – gemäß den Einschlusskriterien der Studie – weiterhin der Zielpopulation von SG. Auch wurde das Design der Studie TROPiCS-02 auf die größere Fallzahl ausgelegt. Aufgrund dieser Tatsachen werden die Ergebnisse der Analysen auf der gesamten Studienpopulation für übertragbar auf die Zielpopulation gehalten und werden supportiv für ausgewählte Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens von SG gegenüber der zVT herangezogen. Weiterhin werden für den Endpunkt OS ergänzend Ergebnisse der Patient/-innen vorgelegt, deren festgelegte TPC vor Randomisierung Gemcitabin entspricht. Diese zeigen, dass die Ergebnisse im Hinblick auf das mediane OS sowie die Effektstärke und Effektrichtung vergleichbar sind.

Insgesamt wurden 543 Patient/-innen in die Studie TROPiCS-02 randomisiert; 272 Patient/-innen wurden dem SG-Arm und 271 Patient/-innen dem TPC-Arm zugeteilt. Gemcitabin wurde für insgesamt 125 Patient/-innen als Therapieoption bei Randomisierung in den TPC-Arm festgelegt. Nach Ausschluss dieser Patient/-innen aus der gesamten Studienpopulation umfasst die primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation 418 Patient/-innen (205 SG-Patient/-innen, 213 TPC-Patient/-innen), wobei 201 Patient/-innen im SG-Arm und 194 Patient/-innen im TPC-Arm mindestens eine Behandlung erhielten. Der Anteil der Patient/-innen, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhalten haben, lag demnach im Interventionsarm bei 2,0%; im Kontrollarm war dieser Anteil mit 8,9% etwas höher. Der häufigste Grund für den Abbruch der Studie vor Gabe der ersten Studienmedikation war die Rücknahme der Einverständniserklärung, der im Kontrollarm mit 12 von 19 Patient/-innen etwa zwei Drittel der Abbruchgründe entspricht und auf das offene Studiendesign zurückgeführt werden könnte.

Im Weiteren wird – sofern nicht anderweitig beschrieben – auf die primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 Bezug genommen.

Die Patient/-innen waren im Median 56 Jahre alt im SG-Arm und 55 Jahre alt im TPC-Arm. Es konnten nahezu nur weibliche Patientinnen eingeschlossen werden; lediglich zwei Patienten im SG-Arm und drei Patienten im TPC-Arm waren männlich. Ein Großteil der Patient/-innen war kaukasischer Abstammung (SG: 70%, TPC: 67%) und wurde in Europa in die Studie eingeschlossen (61% in beiden Armen).

Der mediane Body-Mass-Index (BMI) zu Baseline lag im SG-Arm bei 25 kg/m² und im TPC-Arm bei 24,2 kg/m². Fast alle Patient/-innen hatten entweder eine normale Nierenfunktion

(Kreatinin-Clearance >90 mL/min; SG: 54%, TPC: 56%) oder eine leichte Funktions-
einschränkung der Niere (Kreatinin-Clearance ≥ 60 mL/min und <90 mL/min; SG: 38%,
TPC: 37%). Genauso war die Funktion der Leber bei den meisten Patient/-innen normal oder
nur leicht eingeschränkt. Zum Screening wies etwa jeweils die Hälfte der Patient/-innen einen
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 (SG: 44%,
TPC: 46%) bzw. 1 (SG: 56%, TPC: 54%) auf. In beiden Armen lagen bei jeweils 88% der
Patient/-innen messbare Leberläsionen nach RECIST Version 1.1 vor. Nur wenige
Patient/-innen (4% in beiden Armen) hatten keine viszerale Metastasen zu Baseline. Etwa die
Hälfte der Patient/-innen (SG: 47%, TPC: 48%) wurde bereits mit genau zwei Chemotherapien
in der metastasierten Erkrankung behandelt; bei der anderen Hälfte lag diese Anzahl zwischen
drei und vier. Bei einem Großteil der Patient/-innen (SG: 90%, TPC: 87%) erfolgte eine
vorangegangene Behandlung mit einer Endokrin-basierten Therapie in der metastasierten
Erkrankung für mindestens sechs Monate. Bei 58% der Patient/-innen im SG-Arm und bei 60%
der Patient/-innen im TPC-Arm dauerte die vorangegangene Therapie mit einem CDK4/6-
Inhibitor bis zu 12 Monate. Eine vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie erhielten 61% der
SG-Patient/-innen und 68% der TPC-Patient/-innen. Weniger als 10% der Patient/-innen
(SG: 6%, TPC: 8%) hatten ein frühes Rezidiv nach einer neo-/adjuvanten Chemotherapie,
definiert als ein Rezidiv der metastasierten Erkrankung innerhalb eines Jahres nach Beendigung
der Therapie.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Patient/-innen des SG-Arms wurden im Median 4,0 Monate behandelt. 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.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt OS beträgt 13,9 Monate im SG-Arm und
10,8 Monate im TPC-Arm. Für den Endpunkt PFS ergibt sich eine mediane Beobachtungsdauer
von 3,7 Monaten im SG-Arm und 2,6 Monaten im TPC-Arm. Für die Endpunkte des
Tumoransprechens wurden die Patient/-innen im Median 4,4 Monate im SG-Arm und
3,3 Monate im TPC-Arm beobachtet. Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur
Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand des Fragebogens EORTC-
QLQ-C30 erfasst wurden, beträgt 5,4 Monate im SG-Arm und 4,7 Monate im TPC-Arm. Für
den Endpunkt UE beträgt die Beobachtungsdauer im Median 5,0 Monate im SG-Arm und
3,5 Monate im TPC-Arm.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation sowie auch die gesamte
Studienpopulation der Studie TROPiCS-02 entspricht der vorgesehenen Zielpopulation im
deutschen Versorgungskontext und spiegelt deren demografische Charakteristika wider. Die
folgenden Ausführungen beziehen sich auf die primär nutzenbewertungsrelevante
Teilpopulation.

Die Patient/-innen in der Studie TROPiCS-02 waren im SG-Arm im Median 56 Jahre und im
TPC-Arm 55 Jahre alt. Dies ist vergleichbar mit dem medianen Alter von Patient/-innen mit

nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in Deutschland. Gemäß einer Kohortenstudie des Tumorregisters München (TRM) waren Patient/-innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs bei Diagnosestellung im Median 59,1 Jahre alt [56].

In die Studie TROPiCS-02 konnten insgesamt lediglich 5 männliche Patienten eingeschlossen werden. Dies entspricht dem geringen Anteil an männlichen Patienten im Anwendungsgebiet in der Versorgungsrealität: 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 [57].

Der Großteil der Patient/-innen in der Studie TROPiCS-02 wurde in Europa eingeschlossen (61%) und war kaukasischer Abstammung (70% im SG-Arm, 67% im TPC-Arm). Dies ist mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar. Im SG-Arm lag der mittlere BMI bei 25,8 kg/m², im TPC-Arm bei 25,2 kg/m². Dies lässt sich mit dem mittleren BMI der deutschen Bevölkerung mit 26,0 kg/m² insgesamt und 25,2 kg/m² bei Frauen vergleichen [58].

Die primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 entspricht hinsichtlich der demografischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland und wurde im Vergleichsarm auch entsprechend der deutschen Versorgungsrealität behandelt. Die Vergleichstherapie in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 entspricht der zVT im Anwendungsgebiet [54].

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Insgesamt ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext somit gewährleistet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TROPiCS-02	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie TROPiCS-02 wurde zur Randomisierung ein IWRS verwendet, daher kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Es waren weder die Patient/-innen noch die Prüfarzt/-innen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient/-innen verblindet. Der Anteil der Patient/-innen, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhalten haben, liegt im Interventionsarm bei 2,0%; im Kontrollarm ist dieser Anteil mit 8,9% etwas höher. Dieser Unterschied von 6,9 Prozentpunkten führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial der Studie TROPiCS-02 wird als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Endpunkt	Darstellung in der Studie TROPiCS-02
OS	ja
PFS	ja
Tumoransprechen anhand	
ORR	ja
CBR	ja
DOR	ja

Endpunkt	Darstellung in der Studie TROPiCS-02
EQ-5D VAS	ja
EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items	ja
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	ja
UE ^a	ja

a: Ergänzend zu den UE werden die Ergebnisse zu den PRO-CTCAE deskriptiv dargestellt.
 CBR: Klinische Nutzenrate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens;
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen;
 ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter
 Endpunkt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
TROPiCS-02	<p>OS ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patient/-innen wurden bis zum Tod, dem Zeitpunkt des letzten Kontakts bzw. bis zum finalen Datenschnitt nachbeobachtet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse basierend auf der primär relevanten Teilpopulation gemäß dem ITT-Prinzip. Somit fließen auch Patient/-innen, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, in die Analyse ein. Patient/-innen, die nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass sie noch am Leben waren, zensuriert. Es wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Kovariate Behandlung dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test durchgeführt. Es wurde nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate stratifiziert. Ergänzend werden medianes OS mit zugehörigem 95%-KI, KM-Schätzer der OS-Raten mit zugehörigem 95%-KI nach sechs, neun und 12 Monaten, sowie KM-Kurven dargestellt.</p> <p>Die primäre Analyse erfolgte auf dem Datenschnitt vom 01. Dezember 2022. Ergänzend werden zudem die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 01. Juli 2022 sowie die Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation dargestellt.</p>
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; OS: Gesamtüberleben; ITT: Intention-to-treat	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPiCS-02	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet; allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Der Unterschied zwischen den Anteilen der Patient/-innen im Interventions- und Kontrollarm, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhalten haben, ist mit etwa 6,9 Prozentpunkten nicht relevant erhöht. Das Studienprotokoll sieht für Patient/-innen, die aus der Studie ausscheiden, eine Nachverfolgung bezüglich des Überlebensstatus vor. Für das OS lag die Nachbeobachtungszeit bei den Patient/-innen, die keine Studienmedikation erhalten haben, im Median bei 5,27 Monaten und insgesamt zwischen 0,03 bis 13,11 Monaten im Interventionsarm, im Kontrollarm lag die mediane Nachbeobachtungszeit der Patient/-innen, die keine Studienmedikation erhalten haben, bei 6,37 Monaten und insgesamt zwischen 0,03 und 28,52 Monaten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)

Endpunkt: OS	SG	TPC	Behandlungsunterschied ^c
Datenschnitt: 01.07.2022			
n/N (%)	145/205 (70,7)	153/213 (71,8)	
Median (Monate) [95%-KI] ^a	14,1 [12,8; 15,5]	11,3 [10,1; 12,9]	
OS-Rate (%) [95%-KI] ^b :			
nach 6 Monaten	83,1 [77,2; 87,6]	76,1 [69,7; 81,4]	
nach 9 Monaten	75,1 [68,5; 80,5]	64,8 [57,8; 70,9]	
nach 12 Monaten	60,4 [53,2; 66,8]	47,5 [40,5; 54,2]	
HR [95%-KI]			0,862 [0,686; 1,085]
p-Wert			0,2060
Datenschnitt: 01.12.2022 (primäre Analyse)			
n/N (%)	165/205 (80,5)	176/213 (82,6)	
Median (Monate) [95%-KI] ^a	14,4 [12,8; 16,0]	11,2 [10,1; 12,8]	
OS-Rate (%) [95%-KI] ^b :			
nach 6 Monaten	82,8 [76,8; 87,3]	75,6 [69,2; 80,9]	
nach 9 Monaten	74,8 [68,3; 80,3]	64,5 [57,6; 70,6]	
nach 12 Monaten	60,5 [53,4; 66,8]	47,1 [40,1; 53,7]	
HR [95%-KI]			0,850 [0,686; 1,053]
p-Wert			0,1363
Population: ITT-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation			
a: KM-Schätzer für medianes OS mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode			
b: KM-Schätzer für OS-Rate mit 95%-KI zu den angegebenen Zeitpunkten			
c: Behandlungsunterschied anhand des HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate			
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes			

Bis zum Datenschnitt vom 01. Dezember 2022 verstarben 80,5% der Patient/-innen im SG-Arm und 82,6% der Patient/-innen im TPC-Arm in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02. Das mediane OS betrug 14,4 Monate im SG-Arm und 11,2 Monate für Patient/-innen im TPC-Arm. Das Risiko zu versterben war für SG-Patient/-innen im Vergleich zu TPC-Patient/-innen um 15% reduziert; dieser Behandlungsunterschied zugunsten SG ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,850 [0,686; 1,053]; p=0,1363).

Ergänzend wird zudem der Datenschnitt vom 01. Juli 2022 dargestellt, in dem das mediane OS 14,1 Monate im SG-Arm und 11,3 Monate für Patient/-innen im TPC-Arm betrug. Bis zu

diesem Datenschnitt waren im SG-Arm 70,7% der Patient/-innen und im TPC-Arm 71,8% der Patient/-innen in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 verstorben. Der Behandlungsunterschied zugunsten SG ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,862 [0,686; 1,085]; p=0,2060).

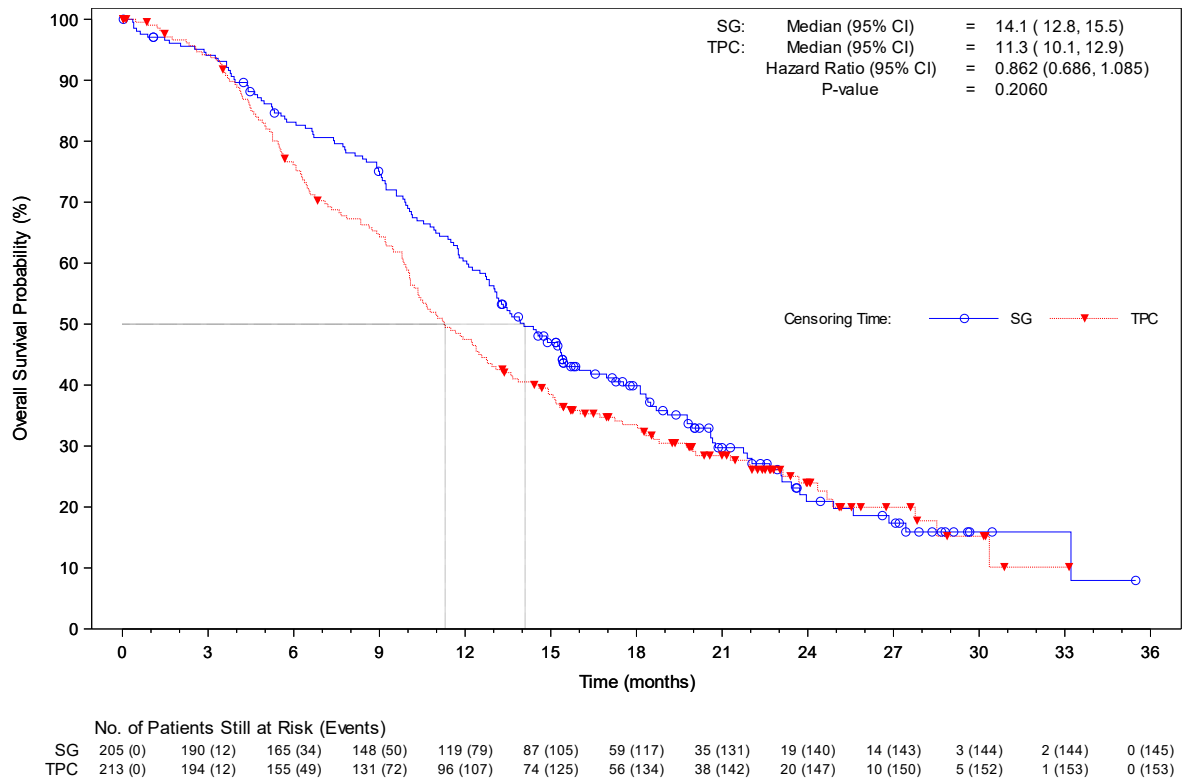


Abbildung 2: KM-Kurven für OS (Studie TROPiCS-02, ITT-Population, Datenschnitt 01.07.2022)

CI: Konfidenzintervall; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

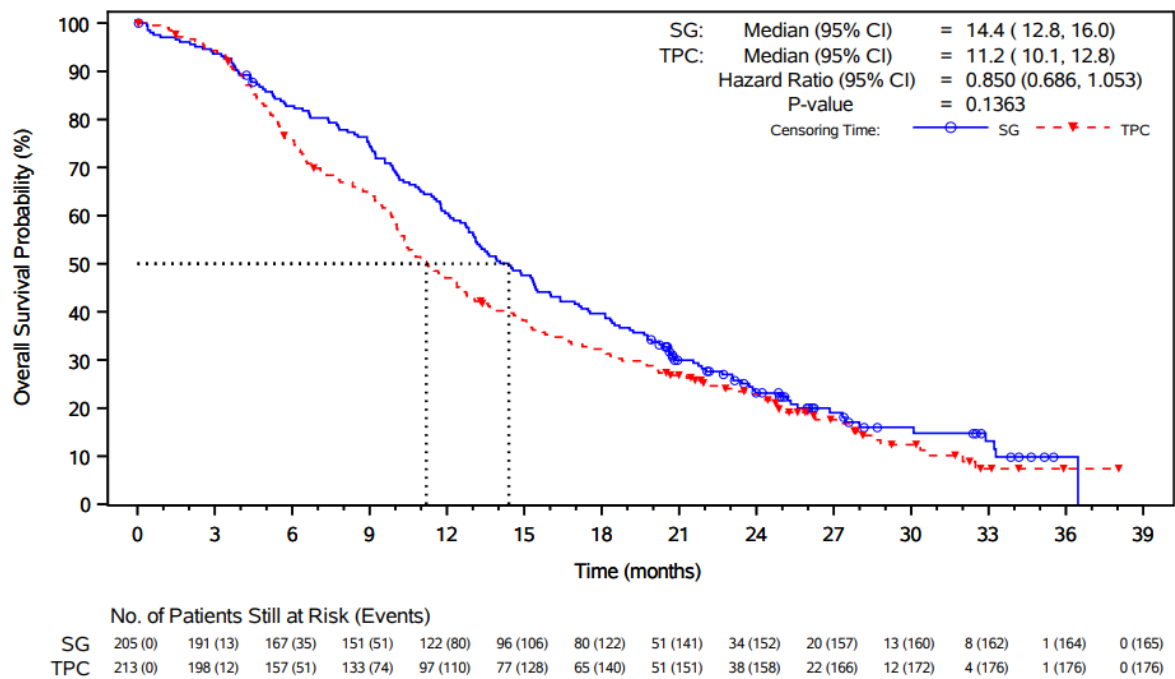


Abbildung 3: KM-Kurven für OS (Studie TROPiCS-02, ITT-Population, Datenschnitt 01.12.2022)

CI: Konfidenzintervall; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

Tabelle 4-22: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation)

Endpunkt: OS	SG	TPC	Behandlungsunterschied ^c
Datenschnitt: 01.07.2022			
n/N (%)	191/272 (70,2)	199/271 (73,4)	
Median (Monate) [95%-KI] ^a	14,4 [13,0; 15,7]	11,2 [10,1; 12,7]	
OS-Rate (%) [95%-KI] ^b :			
nach 12 Monaten	60,8 [54,6; 66,4]	47,3 [41,1; 53,2]	
HR [95%-KI]			0,789 [0,646; 0,964]
p-Wert			0,0200
Datenschnitt: 01.12.2022			
n/N (%)	214/272 (78,7)	224/271 (82,7)	
Median (Monate) [95%-KI] ^a	14,5 [13,0; 16,0]	11,2 [10,2; 12,6]	
OS-Rate (%) [95%-KI] ^b :			
nach 12 Monaten	60,9 [54,8; 66,4]	47,1 [41,0; 53,0]	
HR [95%-KI]			0,788 [0,652; 0,952]
p-Wert			0,0133
Population: ITT-Population der gesamten Studienpopulation			
a: KM-Schätzer für medianes OS mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode			
b: KM-Schätzer für OS-Rate mit 95%-KI zu den angegebenen Zeitpunkten			
c: Behandlungsunterschied anhand des HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate			
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes			

In der gesamten Studienpopulation lag das mediane OS zum Datenschnitt vom 01. Juli 2022 im SG-Arm bei 14,4 Monaten und im TPC-Arm bei 11,2 Monaten. Vergleichbare Werte zeigen sich auch zum Datenschnitt der finalen OS-Analyse vom 01. Dezember 2022 mit einem medianen OS von 14,5 Monaten im SG-Arm und 11,2 Monaten im TPC-Arm. Es zeigt sich zu beiden Analysenzeitpunkten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,789 [0,646; 0,964]; p=0,0200 bzw. 0,788 [0,652; 0,952]; p=0,0133); das Risiko zu versterben war für SG-Patient/-innen im Vergleich zu TPC-Patient/-innen um 21% reduziert. Eine ergänzende Analyse nach Zuordnung zu Gemcitabin gegenüber Patient/-innen, die nicht Gemcitabin zugeordnet wurden, unterstreicht, dass die Betrachtung der gesamten Studienpopulation adäquat ist.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation, Zuordnung zu Gemcitabin oder keine Zuordnung zu Gemcitabin)

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	
OS					
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,3676)^c</i>					
Gemcitabin	49/67 (73,1)	15,5 [11,9; 17,6]	48/58 (82,8)	11,1 [8,2; 13,5]	0,692 [0,464; 1,032] 0,0697
Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin	165/205 (80,5)	14,4 [12,8; 16,0]	176/213 (82,6)	11,2 [10,1; 12,8]	0,835 [0,675; 1,033] 0,0971
Population: ITT-Population der gesamten Studienpopulation					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
c: p-Wert der Interaktion von Behandlung und Subgruppe aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion als Kovariablen					
Datenschnitt: 01.12.2022					
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

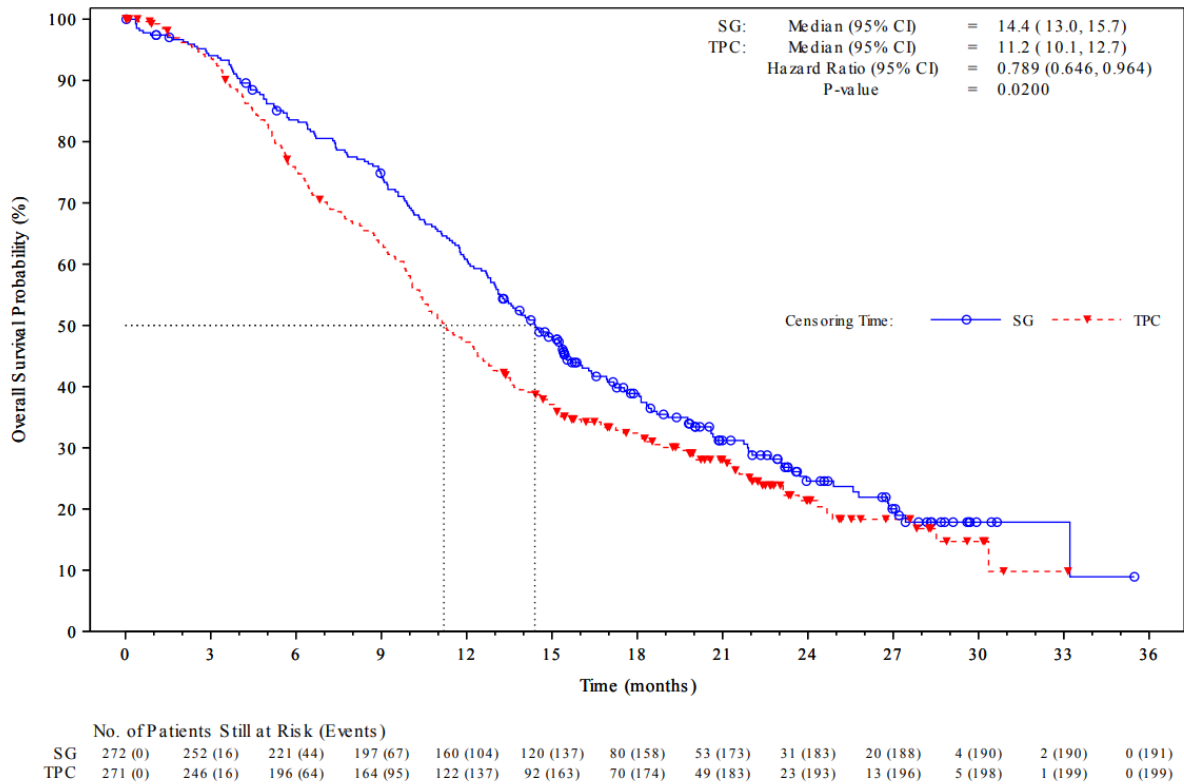


Abbildung 4: KM-Kurven für OS (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation, Datenschnitt 01.07.2022)

CI: Konfidenzintervall; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

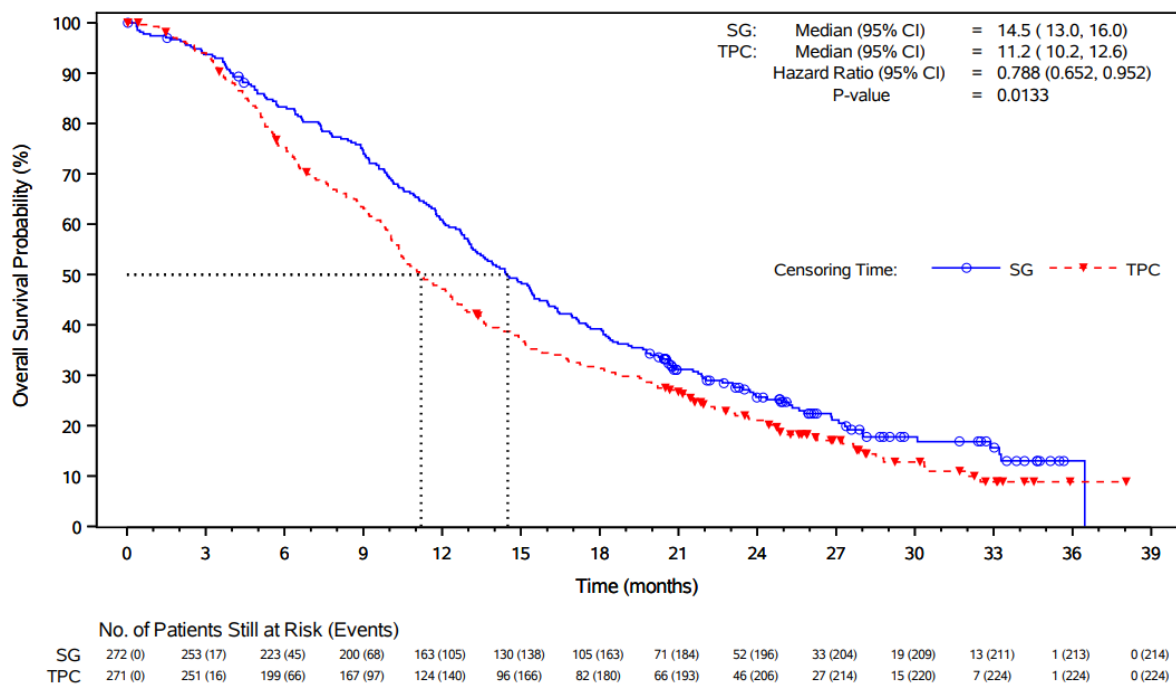


Abbildung 5: KM-Kurven für OS (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation, Datenschnitt 01.12.2022)

CI: Konfidenzintervall; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

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

Meta-Analysen

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von PFS

Studie	Operationalisierung
TROPiCS-02	<p>PFS ist definiert 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, inklusive der Feststellung eines Progresses, erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1. Entsprechende Untersuchungen wurden in den ersten 54 Wochen nach Behandlungsbeginn alle sechs Wochen und anschließend alle 12 Wochen bis zum Behandlungsende aufgrund von Krankheitsprogression oder bis zur letzten Studienvisite^a durchgeführt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse basierend auf der primär relevanten Teilpopulation gemäß dem ITT-Prinzip. Es wird die Beurteilung des Tumoransprechens durch ein BICR betrachtet. Die folgenden Zensierungsregeln wurden angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tritt der Tod während des Follow-up-Zeitraums für OS auf, zählt dies als PFS-Ereignis. • Patient/-innen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung des Tumoransprechens zensiert. • Patient/-innen, die vor Beobachtung eines Ereignisses mindestens zwei aufeinanderfolgende Studienvisiten verpassten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung des Tumoransprechens ohne Dokumentation einer PD zensiert. • Patient/-innen, die vor Beobachtung eines Ereignisses eine Folgetherapie begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung des Tumoransprechens ohne Dokumentation einer PD vor Beginn der Folgetherapie zensiert. • Patient/-innen ohne Beurteilung des Tumoransprechens zu oder ohne weitere Beurteilung nach Baseline wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, sofern sie nicht vor dem Zeitpunkt der zweiten Studienvisite verstarben. <p>Es wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Kovariate Behandlung dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test durchgeführt. Es wurde nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate stratifiziert. Ergänzend werden medianes PFS mit zugehörigem 95%-KI, KM-Schätzer der PFS-Raten mit zugehörigem 95%-KI nach sechs, neun und 12 Monaten, sowie KM-Kurven dargestellt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wird PFS nach Bewertung des Prüfarztes/der Prüfarztin dargestellt. Die Auswertung erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse analog zur Auswertung des PFS nach BICR-Bewertung^b.</p> <p>Die primäre Analyse erfolgte auf dem Datenschnitt vom 01. Juli 2022. Ergänzend werden zudem die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 03. Januar 2022 (primärer Datenschnitt dieses Endpunkts in der Studie) sowie die Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation dargestellt.</p>
<p>a: Die letzte Studienvisite fand spätestens 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung oder bei vorzeitigem Studienabbruch statt.</p> <p>b: KM-Kurven in Anhang 4-G</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression der Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; ITT: Intention-to-treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPiCS-02	niedrig	ja ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Bewertung des PFS durch ein BICR stellt die primäre Analyse dar, die Beurteilung wird ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt. BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention-to-treat; PFS: Progressionsfreies Überleben						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber/-innen (BICR) waren verblindet. Der Unterschied zwischen den Anteilen der Patient/-innen im Interventions- und Kontrollarm, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhalten haben, ist mit etwa 6,9 Prozentpunkten nicht relevant erhöht. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für PFS nach BICR-Bewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)

Endpunkt: PFS (BICR)	SG	TPC	Behandlungsunterschied ^c
Datenschnitt: 03.01.2022			
n/N (%)	131/205 (63,9)	133/213 (62,4)	
Median (Monate) [95%-KI] ^a	5,3 [4,1; 6,7]	4,0 [3,0; 4,4]	
PFS-Rate (%) [95%-KI] ^b :			
nach 6 Monaten	44,2 [36,6; 51,6]	27,9 [20,8; 35,4]	
nach 9 Monaten	27,7 [20,5; 35,4]	16,6 [10,6; 23,8]	
nach 12 Monaten	22,0 [15,1; 29,8]	7,0 [2,7; 14,0]	
HR [95%-KI]			0,687 [0,536; 0,881]
p-Wert			0,0030
Datenschnitt: 01.07.2022 (primäre Analyse)			
n/N (%)	135/205 (65,9)	142/213 (66,7)	
Median (Monate) [95%-KI] ^a	4,7 [4,1; 6,4]	4,0 [2,8; 4,4]	
PFS-Rate (%) [95%-KI] ^b :			
nach 6 Monaten	43,8 [36,2; 51,1]	27,3 [20,4; 34,6]	
nach 9 Monaten	27,6 [20,5; 35,2]	15,9 [10,2; 22,8]	
nach 12 Monaten	22,0 [15,4; 29,5]	8,3 [4,0; 14,6]	
HR [95%-KI]			0,673 [0,528; 0,859]
p-Wert			0,0014
Population: ITT-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation			
a: KM-Schätzer für medianes PFS mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode			
b: KM-Schätzer für PFS-Rate mit 95%-KI zu den angegebenen Zeitpunkten			
c: Behandlungsunterschied anhand des HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate			
BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall;			
KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis;			
PFS: Progressionsfreies Überleben; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes			

Bis zum Datenschnitt vom 01. Juli 2022 hatten 65,9% der Patient/-innen im SG-Arm und 66,7% der Patient/-innen im TPC-Arm eine Progression oder verstarben. Das mediane PFS lag in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 im SG-Arm bei 4,7 Monaten und im TPC-Arm bei 4,0 Monaten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,673 [0,528; 0,859]; p=0,0014); das Risiko, eine Progression zu erleiden oder zu versterben, war für SG-Patient/-innen im Vergleich zu TPC-Patient/-innen um 33% reduziert. Dieser statistisch signifikante Vorteil von SG ist bereits zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03. Januar 2022 zu erkennen.

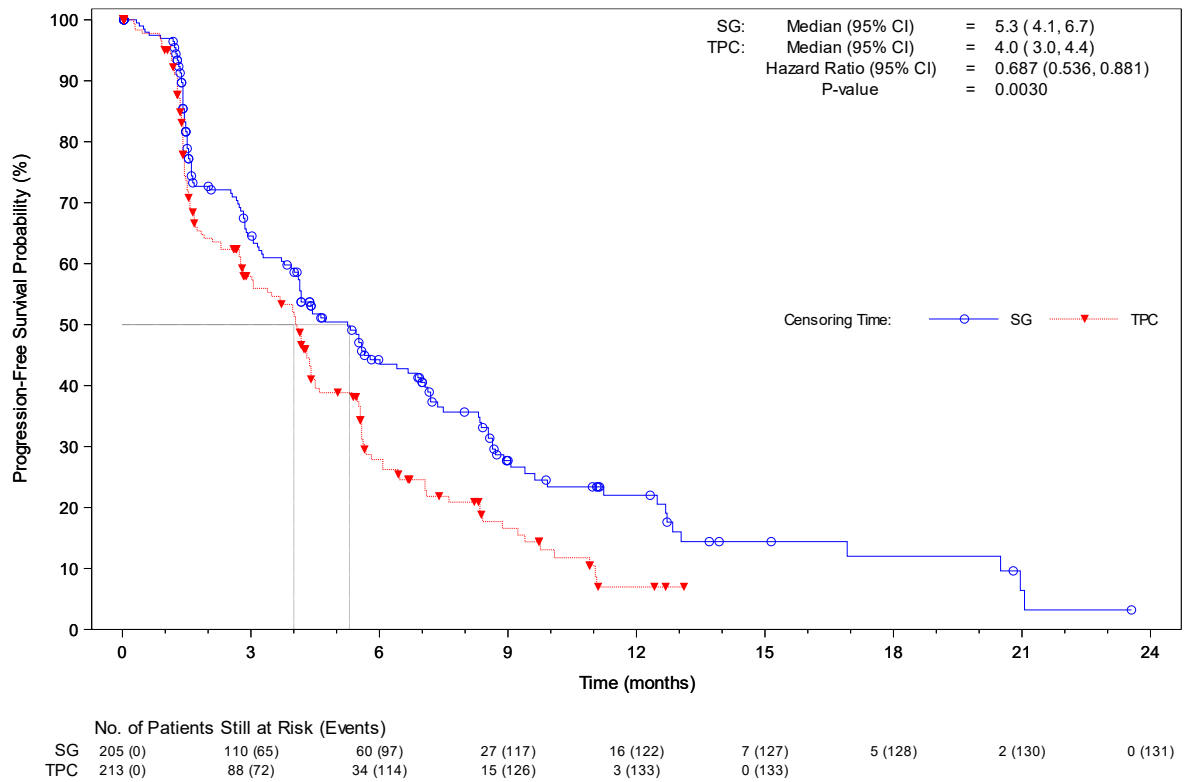


Abbildung 6: KM-Kurven für PFS nach BICR-Bewertung (Studie TROPiCS-02, ITT-Population, Datenschnitt 03.01.2022)

CI: Konfidenzintervall; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

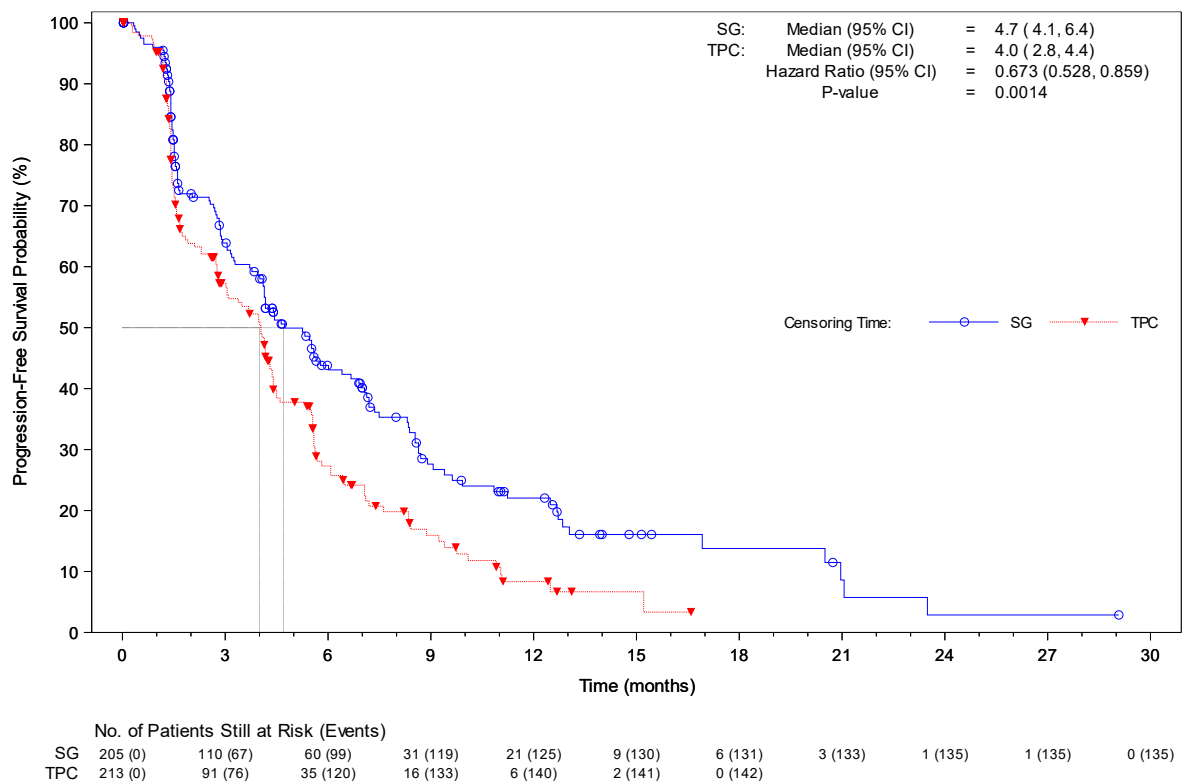


Abbildung 7: KM-Kurven für PFS nach BICR-Bewertung (Studie TROPiCS-02, ITT-Population, Datenschnitt 01.07.2022)

CI: Konfidenzintervall; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

Tabelle 4-27: Ergebnisse für PFS nach BICR-Bewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation)

Endpunkt: PFS (BICR)	SG	TPC	Behandlungsunterschied^c
Datenschnitt: 03.01.2022			
n/N (%)	170/272 (62,5)	159/271 (58,7)	
Median (Monate) [95%-KI] ^a	5,5 [4,7; 7,0]	4,0 [3,1; 4,4]	
PFS-Rate (%) [95%-KI] ^b :			
nach 6 Monaten	46,1 [39,4; 52,6]	30,3 [23,6; 37,3]	
nach 9 Monaten	32,5 [25,9; 39,2]	17,3 [11,5; 24,2]	
nach 12 Monaten	21,3 [15,2; 28,1]	7,1 [2,8; 13,9]	
HR [95%-KI]			0,661 [0,529; 0,826]
p-Wert			0,0003
Datenschnitt: 01.07.2022			
n/N (%)	176/272 (64,7)	169/271 (62,4)	
Median (Monate) [95%-KI] ^a	5,5 [4,2; 7,0]	4,0 [3,0; 4,4]	
PFS-Rate (%) [95%-KI] ^b :			
nach 6 Monaten	45,8 [39,1; 52,2]	29,6 [23,1; 36,4]	
nach 9 Monaten	32,3 [25,8; 39,0]	16,7 [11,1; 23,3]	
nach 12 Monaten	21,8 [15,9; 28,4]	8,5 [4,3; 14,6]	
HR [95%-KI]			0,651 (0,524, 0,810)
p-Wert			0,0001
Population: ITT-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation			
a: KM-Schätzer für medianes PFS mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode			
b: KM-Schätzer für PFS-Rate mit 95%-KI zu den angegebenen Zeitpunkten			
c: Behandlungsunterschied anhand des HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate			
BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall;			
KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis;			
PFS: Progressionsfreies Überleben; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes			

Auch auf der gesamten Studienpopulation zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von SG gegenüber TPC bezüglich des PFS nach BICR-Bewertung zu beiden Datenschnitten.

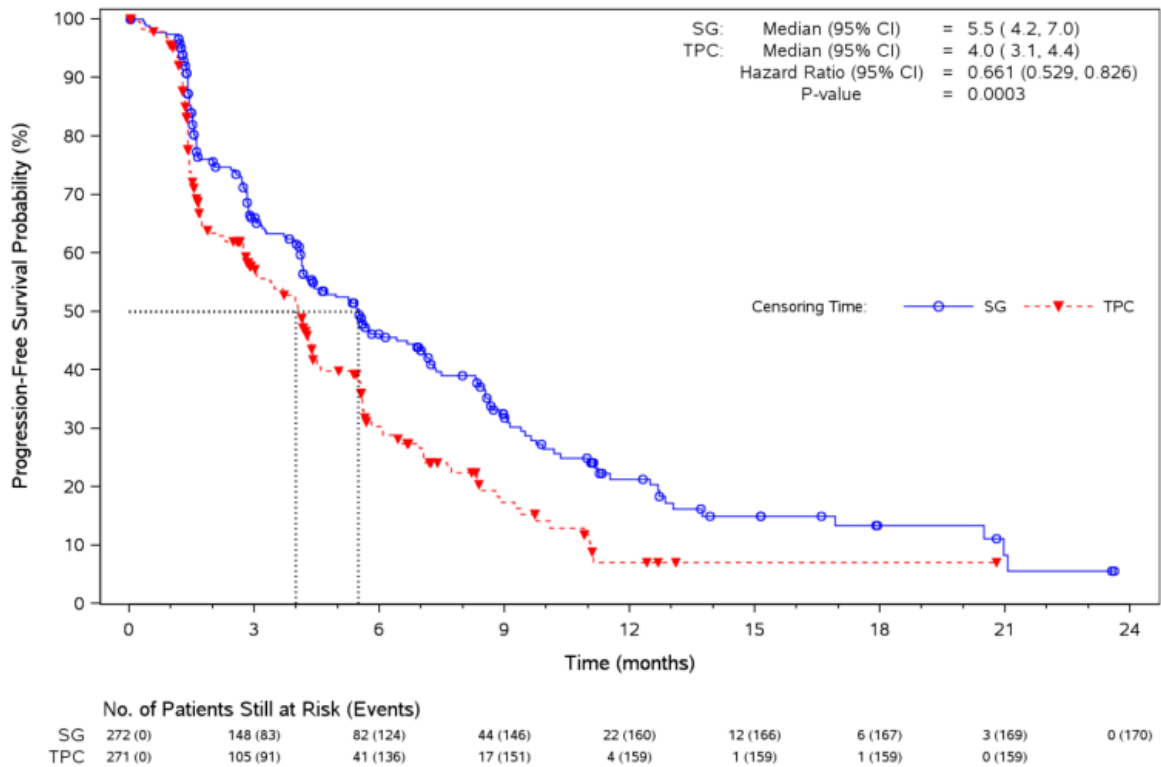


Abbildung 8: KM-Kurven für PFS nach BICR-Bewertung (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation, Datenschnitt 03.01.2022)

CI: Konfidenzintervall; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

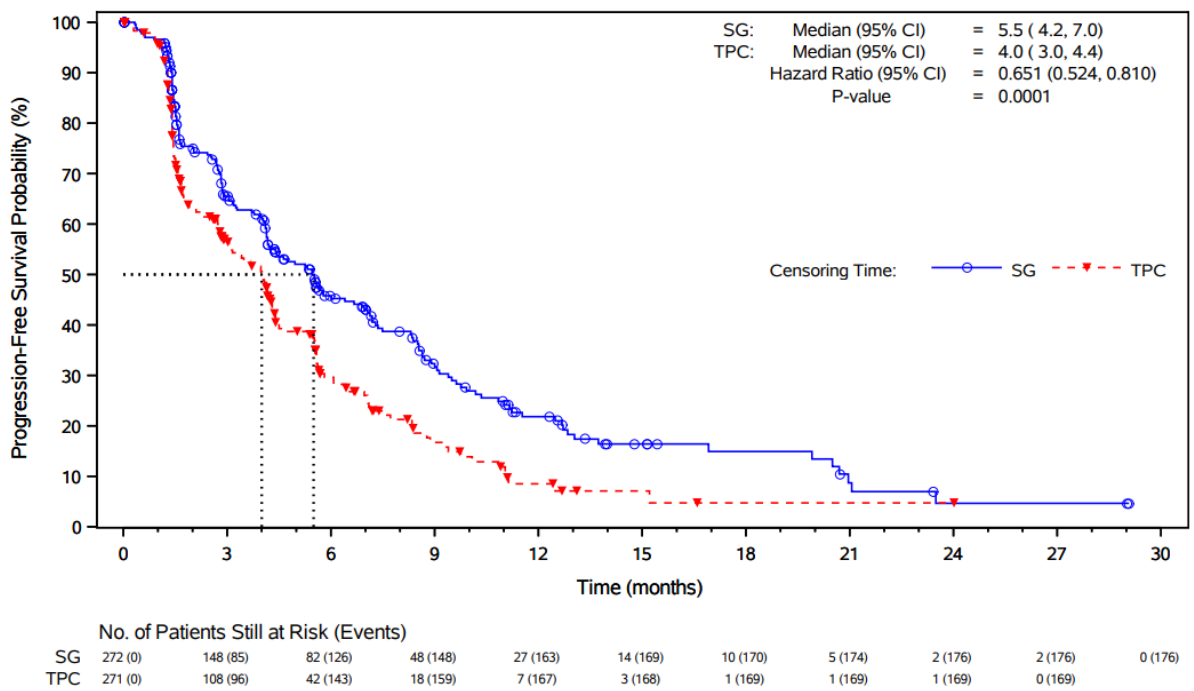


Abbildung 9: KM-Kurven für PFS nach BICR-Bewertung (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation, Datenschnitt 01.07.2022)

CI: Konfidenzintervall; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

Tabelle 4-28: Ergebnisse für PFS nach Bewertung des Prüfarztes/der Prüfarztin (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)

Endpunkt: PFS (Prüfarzt/Prüfarztin)	SG	TPC	Behandlungsunterschied ^c
Datenschnitt: 03.01.2022			
n/N (%)	170/205 (82,9)	159/213 (74,6)	
Median (Monate) [95%-KI] ^a	4,4 [4,1; 5,5]	3,6 [2,7; 4,2]	
PFS-Rate (%) [95%-KI] ^b :			
nach 6 Monaten	34,3 [27,5; 41,1]	25,9 [19,4; 32,8]	
nach 9 Monaten	17,8 [12,5; 23,8]	12,8 [8,0; 18,6]	
nach 12 Monaten	11,4 [7,1; 16,9]	4,8 [1,9; 9,6]	
HR [95%-KI]			0,775 [0,620; 0,968]
p-Wert			0,0239
Datenschnitt: 01.07.2022 (primäre Analyse)			
n/N (%)	176/205 (85,9)	167/213 (78,4)	
Median (Monate) [95%-KI] ^a	4,4 [4,0; 5,4]	3,3 [2,7; 4,1]	
PFS-Rate (%) [95%-KI] ^b :			
nach 6 Monaten	33,9 [27,2; 40,7]	25,0 [18,7; 31,7]	
nach 9 Monaten	17,8 [12,6; 23,7]	12,5 [7,9; 18,1]	
nach 12 Monaten	11,9 [7,6; 17,1]	5,9 [2,8; 10,5]	
HR [95%-KI]			0,773 [0,622; 0,961]
p-Wert			0,0192
Population: ITT-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation			
a: KM-Schätzer für medianes PFS mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode			
b: KM-Schätzer für PFS-Rate mit 95%-KI zu den angegebenen Zeitpunkten			
c: Behandlungsunterschied anhand des HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate			
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes			

Die Sensitivitätsanalyse, bei der die Progression durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin bewertet wurde, zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von SG und bestätigt das Ergebnis der primären Analyse.

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

Meta-Analysen

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
TROPiCS-02	<p>Die Beurteilung des Tumoransprechens, inklusive der Feststellung eines Progresses, erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1. Entsprechende Untersuchungen wurden in den ersten 54 Wochen nach Behandlungsbeginn alle sechs Wochen und anschließend alle 12 Wochen bis zum Behandlungsende aufgrund von Krankheitsprogression oder bis zur letzten Studienvisite^a durchgeführt.</p> <p>ORR</p> <p>Die ORR ist definiert als der Anteil der Patient/-innen, die ein CR oder PR als bestes Gesamtansprechen erreichten, das frühestens vier Wochen später durch ein BICR bestätigt wurde.</p> <p>Für beide Behandlungsarme wird die ORR mit zugehörigem exaktem Clopper-Pearson 95%-KI dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsarme wird mittels zweiseitigem stratifiziertem CMH-Test durchgeführt. Das RR, OR und die RD mit zugehörigen 95%-KI, berechnet mittels CMH-Methode, werden dargestellt. Es wurde nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate stratifiziert. Ergänzend wird die ORR nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüfarztin dargestellt.</p> <p>CBR</p> <p>Die CBR ist definiert als der Anteil der Patient/-innen, die ein bestätigtes CR oder PR oder einen mindestens sechs Monate anhaltenden SD als bestes Gesamtansprechen erreichten, das frühestens vier Wochen später durch ein BICR bestätigt wurde.</p> <p>Die Analyse der CBR erfolgte analog zur Analyse der ORR. Es wird ebenfalls ergänzend die CBR nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüfarztin dargestellt.</p> <p>DOR</p> <p>Die DOR ist definiert als die Zeit zwischen dem ersten dokumentierten CR oder PR und dem Zeitpunkt der PD oder dem Tod. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte durch ein BICR; ergänzend wird die DOR beurteilt durch den Prüfarzt/die Prüfarztin dargestellt. Patient/-innen wurden wie folgt zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient/-innen, die vor Beobachtung eines Ereignisses mindestens zwei aufeinanderfolgende Studienvisiten verpassten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung des Tumoransprechens vor den fehlenden Visiten zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Patient/-innen, die eine Folgetherapie begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung des Tumoransprechens ohne Dokumentation einer PD vor Beginn der Folgetherapie zensiert. • Patient/-innen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung des Tumoransprechens zensiert. <p>Es wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Kovariate Behandlung dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test durchgeführt. Es wurde nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate stratifiziert. Ergänzend wird die mediane DOR mit zugehörigem 95%-KI sowie KM-Kurven (in Anhang 4-G) dargestellt.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgten auf der primär relevanten Teilpopulation gemäß dem ITT-Prinzip. Die DOR wurde nur für Patient/-innen mit Ansprechen betrachtet.</p>
<p>BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplettes Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrage; PD: Progression der Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; ITT: Intention-to-treat; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; SD: Stabiler Erkrankungszustand</p>	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPiCS-02	niedrig	ja ^a	ja ^b	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Bewertung des Tumoransprechens durch ein BICR stellt die primäre Analyse dar, die Beurteilung wird ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt.</p> <p>b: Da die DOR nur für Patient/-innen mit Ansprechen betrachtet wird, trifft dies dort nicht zu.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; DOR: Dauer des Ansprechens; ITT: Intention-to-treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Beurteilung des Tumoransprechens durch ein BICR erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte des Tumoransprechens wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte des Tumoransprechens für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)

Endpunkt:	SG N=205	TPC N=213	Behandlungsunterschied		
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b p-Wert	RR [95%-KI] ^b p-Wert	RD [95%-KI] ^b p-Wert
ORR (BICR)	43 (21,0) [15,6; 27,2]	32 (15,0) [10,5; 20,5]	1,501 [0,909; 2,479] 0,1101	1,399 [0,924; 2,120] 0,1101	0,060 [-0,014; 0,134] 0,1111
ORR (Prüfarzt/Prüfärztin)	37 (18,0) [13,0; 24,0]	21 (9,9) [6,2; 14,7]	2,021 [1,137; 3,591] 0,0150	1,829 [1,111; 3,011] 0,0150	0,082 [0,016; 0,148] 0,0151

Population: ITT-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation
a: exaktes Clopper-Pearson-KI
b: KI und p-Wert für OR und RR berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode, Wald-KI für RD
Datenschnitt: 01.07.2022
BICR: Blinded Independent Central Review; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

Der Anteil der Patient/-innen mit objektivem Ansprechen (CR oder PR) im SG-Arm lag nach BICR-Bewertung bei 21,0% und nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüfärztin bei 18,0%. Im TPC-Arm war dieser Anteil jeweils niedriger (BICR: 15,0%; Prüfarzt/Prüfärztin: 9,9%). Dieser Behandlungsunterschied zugunsten SG ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,829 [1,111; 3,011]; p=0,0150) für die Beurteilung durch den Prüfarzt/die Prüfärztin. Ein durch ein BICR bestätigtes CR erreichten 2 Patient/-innen unter Behandlung mit SG, im TPC-Arm erreichten keine Patient/-innen ein CR (siehe bestes Gesamtansprechen in Anhang 4-G).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für CBR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)

Endpunkt:	SG N=205	TPC N=213	Behandlungsunterschied		
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b p-Wert	RR [95%-KI] ^b p-Wert	RD [95%-KI] ^b p-Wert
CBR (BICR)	69 (33,7) [27,2; 40,6]	51 (23,9) [18,4; 30,3]	1,600 [1,045; 2,450] 0,0309	1,402 [1,030; 1,908] 0,0309	0,096 [0,010; 0,183] 0,0296
CBR (Prüfarzt/Prüfärztin)	67 (32,7) [26,3; 39,6]	49 (23,0) [17,5; 29,2]	1,637 [1,058; 2,534] 0,0272	1,419 [1,039; 1,938] 0,0272	0,096 [0,012; 0,181] 0,0258

Population: ITT-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation
a: exaktes Clopper-Pearson-KI
b: KI für OR und RR berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode, Wald-KI für RD
Datenschnitt: 01.07.2022
BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

Der Anteil der Patient/-innen mit objektivem Ansprechen oder einer mindestens sechs Monate anhaltenden SD im SG-Arm lag nach BICR-Bewertung bei 33,7% und nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüfärztin bei 32,7%. Im TPC-Arm war dieser Anteil jeweils niedriger (BICR: 23,9%; Prüfarzt/Prüfärztin: 23,0%). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten SG nach beiden Bewertungsmethoden (BICR-Bewertung: RR [95%-KI]: 1,402 [1,030; 1,908]; p=0,0309).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)

Endpunkt:	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
DOR (BICR)	25/43 (58,1)	7,4 [5,8; 8,9]	20/32 (62,5)	5,1 [2,9; 7,5]	0,485 [0,260; 0,906] 0,0212
DOR (Prüfarzt/Prüfärztin)	31/37 (83,8)	7,4 [5,4; 9,2]	17/21 (81,0)	4,3 [4,2; 6,1]	0,418 [0,206; 0,849] 0,0139

Population: Patient/-innen mit Ansprechen in der ITT-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation
a: KM-Schätzer für mediane DOR mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate
Datenschnitt: 01.07.2022
BICR: Blinded Independent Central Review; DOR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

Die mediane DOR im SG-Arm lag bei 7,4 Monaten und im TPC-Arm bei 5,1 Monaten für Patient/-innen mit einem durch ein BICR bestätigtem Ansprechen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von SG (HR [95%-KI]: 0,485 [0,260; 0,906]; p=0,0212). Die Analyse nach Bewertung durch den Prüfarzt/die Prüfärztin bestätigt dieses Ergebnis.

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

Meta-Analysen

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.1.4 EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
TROPiCS-02	<p>Die EQ-5D VAS ist ein Instrument zur Erhebung des patientenberichteten Gesundheitszustands. Die Skala reicht von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand). Erhoben wurde die EQ-5D VAS zu Baseline, zu Beginn jedes Behandlungszyklus und zur letzten Studienvisite^a.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse basierend auf der Safety-Population für Patient/-innen mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline. Dazu wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte (entspricht 15% der Skalenbreite) betrachtet. Patient/-innen ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt der letzten adäquaten Erhebung zensiert.</p> <p>Es wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Kovariate Behandlung dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test durchgeführt. Es wurde nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate stratifiziert. Ergänzend werden mediane Ereigniszeiten mit zugehörigem 95%-KI sowie KM-Kurven dargestellt. Außerdem werden die Werte im Studienverlauf anhand der mittleren Veränderung gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt grafisch dargestellt^b.</p>
<p>a: Die letzte Studienvisite fand spätestens 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung oder bei vorzeitigem Studienabbruch statt.</p> <p>b: KM-Kurven und grafischer Verlauf in Anhang 4-G</p> <p>EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPiCS-02	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet. Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte nur bei behandelten Patient/-innen. Daher wurde die Auswertung basierend auf der Safety-Population durchgeführt, die aus allen randomisierten Patient/-innen besteht, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung erhalten haben, und für die zudem ein Wert zu Baseline sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn erhoben wurde. Von dieser Population ausgehend liegen durchgehend vergleichsweise hohe Rücklaufquoten von etwa 90% vor. Da das Vorgehen einen Teil der randomisierten Patient/-innen nicht berücksichtigt, kann eine Verzerrung nicht sicher ausgeschlossen werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Rücklauf) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02)

Zyklus	SG		TPC	
	N ^a	Rücklauf (%) ^b	N ^a	Rücklauf (%) ^b
Baseline	205	182 (88,8)	213	182 (85,4)
Zyklus 2	186	161 (86,6)	176	150 (85,2)
Zyklus 3	146	135 (92,5)	121	108 (89,3)
Zyklus 4	134	119 (88,8)	109	98 (89,9)
Zyklus 5	121	107 (88,4)	94	84 (89,4)
Zyklus 6	112	103 (92,0)	84	73 (86,9)
Zyklus 7	94	85 (90,4)	59	55 (93,2)

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

Zyklus	SG		TPC	
	N ^a	Rücklauf (%) ^b	N ^a	Rücklauf (%) ^b
Zyklus 8	89	81 (91,0)	53	50 (94,3)
Zyklus 9	71	65 (91,5)	44	42 (95,5)
Zyklus 10	62	59 (95,2)	37	30 (81,1)
Zyklus 11	52	49 (94,2)	28	24 (85,7)
Zyklus 12	48	43 (89,6)	23	20 (87,0)
Zyklus 13	39	37 (94,9)	17	16 (94,1)
Zyklus 14	36	34 (94,4)	16	13 (81,3)
Zyklus 15	33	30 (90,9)	16	14 (87,5)
Zyklus 16	31	30 (96,8)	13	11 (84,6)
Zyklus 17	29	28 (96,6)	10	7 (70,0)
Zyklus 18	25	23 (92,0)	7	7 (100,0)
Zyklus 19	23	21 (91,3)	6	6 (100,0)
Zyklus 20	20	19 (95,0)	4	4 (100,0)
Zyklus 21	19	18 (94,7)	4	4 (100,0)
Zyklus 22	16	15 (93,8)	3	3 (100,0)
Zyklus 23	12	11 (91,7)	3	3 (100,0)
Zyklus 24	10	10 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 25	10	9 (90,0)	1	0 (0,0)
Zyklus 26	8	8 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 27	8	8 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 28	7	6 (85,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 29	5	4 (80,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 30	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 31	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 32	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 33	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 34	3	2 (66,7)	0	0 (NE)
Zyklus 35	3	2 (66,7)	0	0 (NE)
Zyklus 36	3	3 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 37	3	3 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 38	2	2 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 39	2	2 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 40	2	2 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 41	2	2 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 42	1	1 (100,0)	0	0 (NE)

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

Zyklus	SG		TPC	
	N ^a	Rücklauf (%) ^b	N ^a	Rücklauf (%) ^b
Zyklus 43	1	1 (100,0)	0	0 (NE)
EOT	168	135 (80,4)	166	131 (78,9)

a: Für die Baseline-Erhebung ist N die Anzahl der Patient/-innen in der ITT-Population. Ab Zyklus 2 ist N die Anzahl der Patient/-innen, die zu dieser oder einer späteren Visite behandelt wurden, oder zu diesem Zyklus ein valides Assessment hatten. Die EOT-Visite fand spätestens 30 Tage nach dem letzten Behandlungszyklus statt.
b: Beinhaltet Patient/-innen, bei denen der Fragebogen ausgefüllt war
Datenschnitt: 01.07.2022
EOT: End of Treatment; ITT: Intention-to-treat; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; SG: Sacituzumab govitecan;
TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

Tabelle 4-37: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt:	SG (N=175)		TPC (N=164)		Behandlungsunterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS	63 (37,5)	11,8 [6,9; NE]	64 (39,5)	7,0 [4,6; 12,7]	0,724 [0,507; 1,033] 0,0730

Population: Patient/-innen mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline in der Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation. In die Analyse gingen Patient/-innen ein, bei denen eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte möglich war (d. h. EQ-5D VAS \geq 15 zu Baseline).
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 15 Punkte mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate
Datenschnitt: 01.07.2022
EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 15 Punkte der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline lag im SG-Arm bei 11,8 Monaten und im Vergleichsarm bei 7,0 Monaten. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,724 [0,507; 1,033]; p=0,0730).

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

Meta-Analysen

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.1.5 EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items

Studie	Operationalisierung
TROPiCS-02	<p>Anhand der EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe^a) wird die Symptomatik dargestellt.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfolgte zu Baseline, Tag 1 jedes Zyklus und der letzten Studienvisite^b.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse basierend auf der Safety-Population für Patient/-innen mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline. Dazu wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung in der jeweiligen Skala bzw. dem jeweiligen Item um mindestens zehn Punkte betrachtet. Patient/-innen ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt der letzten adäquaten Erhebung des Fragebogens zensiert. Es wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Kovariate Behandlung dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test durchgeführt. Es wurde nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate stratifiziert.</p> <p>Ergänzend werden mediane Ereigniszeiten mit zugehörigen 95%-KI sowie KM-Kurven dargestellt. Außerdem werden für alle Skalen bzw. Items die Werte im Studienverlauf anhand der mittleren Veränderung gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt grafisch dargestellt^c.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wird zusätzlich die Zeit bis zur Verschlechterung in jeder Skala/jedem Item betrachtet, wobei neben der Verschlechterung um zehn Punkte der Tod als Ereignis gewertet wird. Diese Analyse war in der Studie TROPiCS-02 präspezifiziert, die Auswertung erfolgt analog zur Hauptanalyse. Die Darstellung erfolgt in Anhang 4-G.</p>
<p>a: Das Item finanzielle Schwierigkeiten wird nicht als nutzenbewertungsrelevant angesehen und somit nicht dargestellt. b: Die letzte Studienvisite fand spätestens 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung oder bei vorzeitigem Studienabbruch statt. c: KM-Kurven und grafischer Verlauf in Anhang 4-G</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30</p>	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPiCS-02	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet. Die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 erfolgte nur bei behandelten Patient/-innen. Daher wurde die Auswertung basierend auf der Safety-Population durchgeführt, die aus allen randomisierten Patient/-innen besteht, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung erhalten haben, und für die zudem ein Wert zu Baseline sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn erhoben wurde. Von dieser Population ausgehend liegen durchgehend vergleichsweise hohe Rücklaufquoten von etwa 90% vor. Da das Vorgehen einen Teil der randomisierten Patient/-innen nicht berücksichtigt, kann eine Verzerrung nicht sicher ausgeschlossen werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items (Rücklauf) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02)

Zyklus	SG		TPC	
	N ^a	Rücklauf (%) ^b	N ^a	Rücklauf (%) ^b
Baseline	205	187 (91,2)	213	184 (86,4)
Zyklus 2	186	162 (87,1)	176	152 (86,4)
Zyklus 3	146	134 (91,8)	121	107 (88,4)
Zyklus 4	134	120 (89,6)	109	99 (90,8)
Zyklus 5	121	107 (88,4)	94	85 (90,4)
Zyklus 6	112	103 (92,0)	84	73 (86,9)

Zyklus	SG		TPC	
	N ^a	Rücklauf (%) ^b	N ^a	Rücklauf (%) ^b
Zyklus 7	94	86 (91,5)	59	55 (93,2)
Zyklus 8	89	81 (91,0)	53	51 (96,2)
Zyklus 9	71	65 (91,5)	44	43 (97,7)
Zyklus 10	62	58 (93,5)	37	31 (83,8)
Zyklus 11	52	49 (94,2)	28	24 (85,7)
Zyklus 12	48	44 (91,7)	23	20 (87,0)
Zyklus 13	39	36 (92,3)	17	16 (94,1)
Zyklus 14	36	35 (97,2)	16	13 (81,3)
Zyklus 15	33	30 (90,9)	16	14 (87,5)
Zyklus 16	31	30 (96,8)	13	11 (84,6)
Zyklus 17	29	28 (96,6)	10	7 (70,0)
Zyklus 18	25	23 (92,0)	7	7 (100,0)
Zyklus 19	23	21 (91,3)	6	6 (100,0)
Zyklus 20	20	20 (100,0)	4	4 (100,0)
Zyklus 21	19	18 (94,7)	4	4 (100,0)
Zyklus 22	16	15 (93,8)	3	3 (100,0)
Zyklus 23	12	11 (91,7)	3	3 (100,0)
Zyklus 24	10	10 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 25	10	9 (90,0)	1	0 (0,0)
Zyklus 26	8	8 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 27	8	8 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 28	7	7 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 29	5	4 (80,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 30	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 31	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 32	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 33	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 34	3	3 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 35	3	2 (66,7)	0	0 (NE)
Zyklus 36	3	3 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 37	3	3 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 38	2	2 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 39	2	2 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 40	2	2 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 41	2	2 (100,0)	0	0 (NE)

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

Zyklus	SG		TPC	
	N ^a	Rücklauf (%) ^b	N ^a	Rücklauf (%) ^b
Zyklus 42	1	1 (100,0)	0	0 (NE)
Zyklus 43	1	1 (100,0)	0	0 (NE)
EOT	169	138 (81,7)	166	132 (79,5)

a: Für die Baseline-Erhebung ist N die Anzahl der Patient/-innen in der ITT-Population. Ab Zyklus 2 ist N die Anzahl der Patient/-innen, die zu dieser oder einer späteren Visite behandelt wurden, oder zu diesem Zyklus ein valides Assessment hatten. Die EOT-Visite fand spätestens 30 Tage nach dem letzten Behandlungszyklus statt.

b: Beinhaltet Patient/-innen, bei denen in mindestens einer Skala des EORTC-QLQ-C30 der Fragebogen ausgefüllt war
Datenschnitt: 01.07.2022

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EOT: End of Treatment; ITT: Intention-to-treat; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

Tabelle 4-41: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt:	SG (N=174)		TPC (N=165)		Behandlungsunterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue	121 (70,3)	2,1 [1,6; 2,8]	124 (76,5)	1,3 [1,0; 1,8]	0,672 [0,519; 0,869] 0,0019
Übelkeit und Erbrechen	106 (61,3)	2,4 [1,6; 3,9]	77 (46,7)	4,6 [2,9; 9,5]	1,256 [0,933; 1,691] 0,1273
Schmerzen	95 (56,2)	3,8 [2,8; 6,1]	90 (56,6)	3,2 [2,2; 4,3]	0,830 [0,617; 1,116] 0,2118
Dyspnoe	78 (45,9)	6,7 [4,6; 9,5]	84 (52,2)	3,9 [2,4; 7,5]	0,657 [0,479; 0,903] 0,0086
Schlaflosigkeit	68 (42,5)	8,7 [6,0; 18,9]	69 (46,0)	3,6 [2,3; NE]	0,672 [0,476; 0,947] 0,0212
Appetitlosigkeit	97 (58,1)	3,3 [1,7; 5,9]	78 (50,0)	3,7 [2,3; 5,4]	1,076 [0,794; 1,457] 0,6334
Verstopfung	83 (48,8)	5,4 [3,2; 9,1]	70 (44,3)	4,8 [3,2; 8,2]	1,012 [0,734; 1,396] 0,9420
Diarrhoe	104 (60,5)	2,0 [1,6; 3,4]	55 (33,5)	8,2 [5,8; NE]	2,408 [1,721; 3,367] <0,0001

Population: Patient/-innen mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline in der Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation. In die Analyse gingen Patient/-innen ein, bei denen eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte möglich war (d. h. ≥ 10 Punkte zu Baseline).

a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate

Datenschnitt: 01.07.2022

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

Für die Symptomskalen/-items Fatigue (HR [95%-KI]: 0,672 [0,519; 0,869]; p=0,0019), Dyspnoe (HR [95%-KI]: 0,657 [0,479; 0,903]; p=0,0086) und Schlaflosigkeit (HR [95%-KI]: 0,672 [0,476; 0,947]; p=0,0212) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte zugunsten von SG. Für das Item Diarrhoe besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,408 [1,721; 3,367]; p<0,0001). Für alle weiteren Skalen bzw. Items (Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitlosigkeit sowie Verstopfung) konnte kein Behandlungsunterschied hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung beobachtet werden.

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

Meta-Analysen

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.1.6 EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus

Studie	Operationalisierung
TROPiCS-02	<p>Anhand der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) und dem globalen Gesundheitsstatus wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfolgte zu Baseline, Tag 1 jedes Zyklus und der letzten Studienvisite^a.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse basierend auf der Safety-Population für Patient/-innen mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline. Dazu wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung in der jeweiligen Skala um mindestens zehn Punkte betrachtet. Patient/-innen ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt der letzten adäquaten Erhebung des Fragebogens zensiert. Es wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Kovariate Behandlung dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test durchgeführt. Es wurde nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate stratifiziert.</p> <p>Ergänzend werden mediane Ereigniszeiten mit zugehörigen 95%-KI sowie KM-Kurven dargestellt. Außerdem werden für alle Skalen bzw. dem globalen Gesundheitsstatus die Werte im Studienverlauf anhand der mittleren Veränderung gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt grafisch dargestellt^b. Für den globalen Gesundheitsstatus wird ebenfalls die Auswertung auf der gesamten Studienpopulation dargestellt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wird zusätzlich die Zeit bis zur Verschlechterung in jeder Skala und dem globalen Gesundheitsstatus betrachtet, wobei neben der Verschlechterung um zehn Punkte der Tod als Ereignis gewertet wird. Diese Analyse war in der Studie TROPiCS-02 präspezifiziert, die Auswertung erfolgt analog zur Hauptanalyse. Die Darstellung erfolgt in Anhang 4-G.</p>
<p>a: Die letzte Studienvisite fand spätestens 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung oder bei vorzeitigem Studienabbruch statt.</p> <p>b: KM-Kurven und grafischer Verlauf in Anhang 4-G</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30</p>	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPiCS-02	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet. Die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 erfolgte nur bei behandelten Patient/-innen. Daher wurde die Auswertung basierend auf der Safety-Population durchgeführt, die aus allen randomisierten Patient/-innen besteht, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung erhalten haben, und für die zudem ein Wert zu Baseline sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn erhoben wurde. Von dieser Population ausgehend liegen durchgehend vergleichsweise hohe Rücklaufquoten von etwa 90% vor. Da das Vorgehen einen Teil der randomisierten Patient/-innen nicht berücksichtigt, kann eine Verzerrung nicht sicher ausgeschlossen werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Der Rücklauf des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt:	SG (N=174)		TPC (N=165)		Behandlungsunterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus					
Globaler Gesundheitsstatus	95 (54,9)	4,9 [3,0; 6,7]	103 (62,8)	2,6 [2,0; 3,5]	0,663 [0,499; 0,882] 0,0041
Funktionsskalen					
Körperliche Funktion	88 (50,6)	5,6 [3,1; 8,3]	87 (53,0)	3,4 [2,2; 4,6]	0,717 [0,531; 0,970] 0,0289
Rollenfunktion	111 (64,9)	2,8 [1,7; 4,3]	102 (64,2)	2,2 [1,5; 2,9]	0,768 [0,584; 1,010] 0,0546
Emotionale Funktion	61 (36,1)	NE [6,5; NE]	75 (45,7)	4,5 [3,4; 9,5]	0,647 [0,459; 0,912] 0,0117
Kognitive Funktion	86 (49,4)	5,2 [3,0; 11,1]	67 (40,9)	5,4 [3,3; NE]	1,020 [0,737; 1,411] 0,9061
Soziale Funktion	101 (59,4)	2,4 [1,7; 4,3]	88 (56,1)	3,5 [2,6; 4,3]	0,992 [0,743; 1,325] 0,9576
<p>Population: Patient/-innen mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline in der Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation. In die Analyse gingen Patient/-innen ein, bei denen eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte möglich war (d. h. ≥ 10 Punkte zu Baseline).</p> <p>a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate</p> <p>Datenschnitt: 01.07.2022</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes</p>					

Tabelle 4-45: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Studienpopulation)

Endpunkt:	SG (N=234)		TPC (N=207)		Behandlungsunterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus					
Globaler Gesundheitsstatus	128 (54,7)	4,3 [3,0; 6,1]	125 (60,4)	2,6 [2,1; 3,3]	0,698 [0,543; 0,897] 0,0046
Population: Patient/-innen mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline in der Safety-Population der Studienpopulation. In die Analyse gingen Patient/-innen ein, bei denen eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte möglich war (d. h. ≥ 10 Punkte zu Baseline).					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate					
Datenschnitt: 01.07.2022					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

Für den globalen Gesundheitsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,663 [0,499; 0,882]; p=0,0041). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung lag im SG-Arm bei 4,9 Monaten, im Vergleichsarm bei 2,6 Monaten. Die Analyse auf der gesamten Studienpopulation bestätigt dieses Ergebnis.

Für die Funktionsskalen körperliche Funktion (HR [95%-KI]: 0,717 [0,531; 0,970]; p=0,0289) und emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,647 [0,459; 0,912]; p=0,0117) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte zugunsten von SG. Für die weiteren Funktionsskalen (Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) lässt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachten.

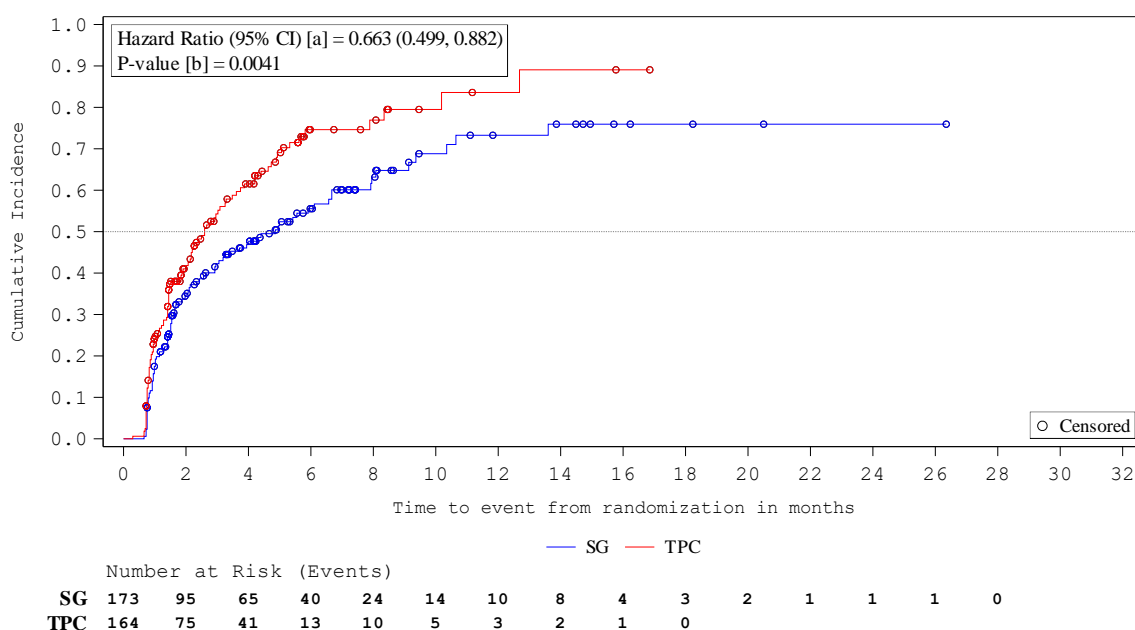


Abbildung 10: KM-Kurven für EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus (Studie TROPiCS-02, Safety-Population, Datenschnitt 01.07.2022)

KM-Kurven bilden die kumulative Inzidenz ab.

CI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

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

Meta-Analysen

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
TROPiCS-02	<p>UE wurden zu Baseline, zu Tag 1 und Tag 8 jedes Behandlungszyklus und bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung erhoben.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 24.0 (oder höher), die Einstufung des Schweregrads gemäß CTCAE Version 5.0.</p> <p>Folgende Ereignisse werden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten der UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ SUE ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ UE, die zum Tod führten • Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse^a • UE von besonderem Interesse (jeglichen Schweregrads, SUE, schwere UE)^b <ul style="list-style-type: none"> ○ Diarrhoe (PT Diarrhoe) ○ Neutropenie+ (PT Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie) ○ Febrile Neutropenie (PT Febrile Neutropenie) ○ Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) ○ Neuropathie+ (PT Gangstörung, Hypästhesie, muskuläre Schwäche, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie) ○ Überempfindlichkeit+ (SMQ Hypersensibilität, anaphylaktische Reaktion) ○ Pulmonale Ereignisse (enge SMQ Interstitielle Lungenerkrankung) • UE getrennt nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patient/-innen in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patient/-innen in einem Studienarm auftraten ○ SUE getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patient/-innen in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patient/-innen in einem Studienarm auftraten ○ Schwere UE getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patient/-innen in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patient/-innen in einem Studienarm auftraten ○ UE, die zum Therapieabbruch führten, getrennt nach SOC und PT^c <p>Die Auswertung erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse basierend auf der Safety-Population. Dazu wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweiligen Ereignisses betrachtet. Patient/-innen ohne das jeweilige Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung und Patient/-innen, die vor Beobachtung des jeweiligen Ereignisses verstarben, zum Zeitpunkt des Todes oder der letzten Erhebung zensiert. Es wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Kovariate Behandlung dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test durchgeführt. Es wurde nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate stratifiziert.</p> <p>Es werden mediane Ereigniszeiten mit zugehörigen 95%-KI sowie KM-Kurven^c dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ergänzend beurteilten Patient/-innen ihre behandlungsspezifische Symptomatik anhand Items des PRO-CTCAE jeweils auf einer Skala von 0 bis 4. Erhoben wurde der Fragebogen zu Baseline, zu Beginn jedes Behandlungszyklus und zur letzten Studienvisite. Die folgenden neun Items wurden als relevant betrachtet und in der Studie erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verminderter Appetit • Übelkeit • Erbrechen • Verstopfung • Diarrhoe • Bauchschmerz • Kurzatmigkeit • Haarausfall • Fatigue <p>Die Auswertung erfolgte anhand der Safety-Population deskriptiv^d.</p>
	<p>a: Die erkrankungsbezogenen Ereignisse umfassen folgende PT aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Bösartiger Pleuraerguss, Krebschmerzen, Hautmetastasen, Tumorschmerzen; die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Anhang 4-G. b: UE von besonderem Interesse mit einem „+“ bedeuten, dass diese entsprechend der Beschreibung mehrere SOC, PT oder SMQ umfassen. c: Darstellung in Anhang 4-G d: Darstellung der deskriptiven Auswertungen in Anhang 4-G im Abschnitt Patientenberichtete Endpunkte CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPiCS-02	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet, allerdings wird aufgrund der standardisierten Erhebung mittels MedDRA eine Beeinflussung des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen. Der Anteil der Patient/-innen, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhalten haben, liegt im Interventionsarm bei 2,0%; im Kontrollarm war dieser Anteil mit 8,9% etwas höher. Der Unterschied zwischen den Anteilen ist mit etwa 6,9 Prozentpunkten nicht relevant erhöht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungsunterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE	201 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	185 (95,4)	0,2 [0,1; 0,2]	1,530 [1,243; 1,883] <0,0001
SUE	55 (27,4)	NE [17,9; NE]	34 (17,5)	NE [NE; NE]	1,424 [0,925; 2,193] 0,1068
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	151 (75,1)	0,8 [0,7; 1,0]	110 (56,7)	2,4 [1,1; 3,7]	1,493 [1,165; 1,912] 0,0015
UE, die zum Therapieabbruch führten	14 (7,0)	NE [NE; NE]	6 (3,1)	NE [NE; NE]	1,701 [0,639; 4,527] 0,2816
UE, die zum Tod führten	4 (2,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] 0,0925

Population: Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate
Datenschnitt: 01.07.2022
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; SG: Sacituzumab govitecan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bis zum vorliegenden Datenschnitt trat bei nahezu allen Patient/-innen mindestens ein UE auf (SG: 100%, TPC: 95,4%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,530 [1,243; 1,883]; $p < 0,0001$). SUE traten bei 27,4% der Patient/-innen im SG-Arm und 17,5% der Patient/-innen im TPC-Arm auf, wobei zwischen den Behandlungen kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden kann. Schwere UE zeigten sich bei 75,1% der SG-Patient/-innen und 56,7% der TPC-Patient/-innen; es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,493 [1,165; 1,912]; $p = 0,0015$). Die Therapie brachen 7,0% der Patient/-innen im SG-Arm und 3,1% der Patient/-innen im TPC-Arm aufgrund von UE ab. UE, die zum Tod führten, traten bei 4 SG-Patient/-innen auf. Es zeigte sich weder bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, noch bei den UE, die zum Tod führten, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungsunterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Überempfindlichkeit+	56 (27,9)	28,1 [28,1; NE]	35 (18,0)	NE [11,7; NE]	1,531 [0,995; 2,356] 0,0503
Neuropathie+	35 (17,4)	NE [NE; NE]	54 (27,8)	NE [6,2; NE]	0,453 [0,293; 0,700] 0,0003
Neutropenie+	147 (73,1)	0,7 [0,7; 0,9]	103 (53,1)	2,5 [1,6; 4,9]	1,674 [1,296; 2,162] <0,0001
Pulmonale Ereignisse	0 (0,0)	NE [NE; NE]	1 (0,5)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] 0,3083

Population: Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation
 Ergebnisse für Diarrhoe, febrile Neutropenie und Infektionen sind in Tabelle 4-52 zu den UE nach SOC und PT enthalten.
 a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode
 b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate
 Datenschnitt: 01.07.2022
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; PT: Preferred Terms; SG: Sacituzumab govitecan; SOC: System Organ Class; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-50: Ergebnisse für SUE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungsunterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe	9 (4,5)	NE [NE; NE]	1 (0,5)	NE [NE; NE]	8,550 [1,083; 67,502] 0,0143
Überempfindlichkeit+	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Neuropathie+	1 (0,5)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] 0,3596
Neutropenie+	14 (7,0)	NE [NE; NE]	12 (6,2)	NE [NE; NE]	1,120 [0,517; 2,423] 0,7746
Pulmonale Ereignisse	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE

Population: Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation
 Ergebnisse für febrile Neutropenie und Infektionen sind, da die Häufigkeitskriterien erfüllt sind, in Tabelle 4-53 zu den SUE nach SOC und PT enthalten.

a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode
 b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate

Datenschnitt: 01.07.2022

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; PT: Preferred Terms; SG: Sacituzumab govitecan; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-51: Ergebnisse für schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungsunterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Überempfindlichkeit+	3 (1,5)	NE [NE; NE]	1 (0,5)	NE [NE; NE]	2,435 [0,248; 23,882] 0,4308
Neuropathie+	6 (3,0)	NE [NE; NE]	7 (3,6)	NE [NE; NE]	0,636 [0,210; 1,925] 0,4195
Neutropenie+	111 (55,2)	1,6 [1,0; 4,6]	77 (39,7)	9,6 [4,3; NE]	1,548 [1,154; 2,075] 0,0033
Pulmonale Ereignisse	0 (0,0)	NE [NE; NE]	1 (0,5)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] 0,3083

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungsunterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Population: Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation					
Ergebnisse für Diarrhoe, febrile Neutropenie und Infektionen sind, da die Häufigkeitskriterien erfüllt sind, in Tabelle 4-54 zu den schweren UE nach SOC und PT enthalten.					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate					
Datenschnitt: 01.07.2022					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; PT: Preferred Terms; SG: Sacituzumab govitecan; SOC: System Organ Class; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Für die folgenden UE von besonderem Interesse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen:

- Neuropathie+

Bei 17,4% der SG-Patient/-innen und 27,8% der TPC-Patient/-innen lag mindestens ein entsprechendes Ereignis vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,453 [0,293; 0,700]; p=0,0003).

- Neutropenie+

Bei 73,1% der SG-Patient/-innen und 53,1% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein entsprechendes Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,674 [1,296; 2,162]; p<0,0001). Bei 55,2% der SG-Patient/-innen und bei 39,7% der TPC-Patient/-innen trat ein schweres Ereignis in der Kategorie Neutropenie+ auf (CTCAE-Grad ≥ 3). Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,548 [1,154; 2,075]; p=0,0033).

- Diarrhoe

Bezüglich des PT Diarrhoe lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten SG bei den UE jeglichen Schweregrads, sowie bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Die Ergebnisse werden in den folgenden Tabellen zu UE getrennt nach SOC und PT dargestellt.

Für die UE von besonderem Interesse febrile Neutropenie, Infektionen und Überempfindlichkeit, zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Es traten keine pulmonalen Ereignisse auf.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aufgetreten bei mindestens 10% oder 10 Patient/-innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungs- unterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	165 (82,1)	0,7 [0,6; 0,7]	118 (60,8)	1,7 [0,7; 2,4]	1,690 [1,328; 2,152] <0,0001
PT Anämie	70 (34,8)	NE [6,9; NE]	45 (23,2)	NE [13,4; NE]	1,459 [1,000; 2,129] 0,0493
PT Febrile Neutropenie	12 (6,0)	NE [NE; NE]	11 (5,7)	NE [NE; NE]	1,054 [0,464; 2,393] 0,9016
PT Leukopenie	31 (15,4)	NE [NE; NE]	18 (9,3)	NE [NE; NE]	1,626 [0,907; 2,915] 0,1022
PT Lymphopenie	25 (12,4)	NE [NE; NE]	18 (9,3)	NE [NE; NE]	1,286 [0,699; 2,365] 0,4148
PT Neutropenie	142 (70,6)	0,7 [0,7; 1,0]	101 (52,1)	2,7 [1,6; 6,0]	1,597 [1,233; 2,067] 0,0003
PT Thrombozytopenie	12 (6,0)	NE [NE; NE]	21 (10,8)	NE [NE; NE]	0,493 [0,242; 1,005] 0,0472
SOC Herzerkrankungen	15 (7,5)	NE [NE; NE]	15 (7,7)	NE [NE; NE]	0,812 [0,394; 1,675] 0,5726
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (5,5)	NE [NE; NE]	11 (5,7)	NE [NE; NE]	0,853 [0,367; 1,982] 0,7117
SOC Augenerkrankungen	17 (8,5)	NE [16,4; NE]	16 (8,2)	20,8 [NE; NE]	0,803 [0,397; 1,624] 0,5426
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	186 (92,5)	0,3 [0,2; 0,3]	138 (71,1)	0,8 [0,6; 1,0]	1,949 [1,555; 2,444] <0,0001
PT Bauch aufgetrieben	15 (7,5)	NE [NE; NE]	7 (3,6)	NE [NE; NE]	1,901 [0,771; 4,689] 0,1563
PT Abdominalschmerz	44 (21,9)	NE [16,3; NE]	30 (15,5)	NE [NE; NE]	1,408 [0,881; 2,249] 0,1538
PT Schmerzen Oberbauch	21 (10,4)	NE [18,7; NE]	12 (6,2)	NE [NE; NE]	1,405 [0,682; 2,893] 0,3550
PT Obstipation	67 (33,3)	NE [12,2; NE]	48 (24,7)	NE [NE; NE]	1,298 [0,894; 1,884] 0,1694
PT Diarrhoe	120 (59,7)	1,9 [1,3; 3,3]	49 (25,3)	NE [7,6; NE]	3,077 [2,196; 4,311] <0,0001
PT Mundtrockenheit	13 (6,5)	NE [20,3; NE]	5 (2,6)	NE [NE; NE]	2,019 [0,708; 5,754] 0,1798
PT Dyspepsie	14 (7,0)	NE [NE; NE]	5 (2,6)	NE [NE; NE]	2,425 [0,872; 6,742] 0,0792

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

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungs- unterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung	10 (5,0)	NE [NE; NE]	8 (4,1)	NE [NE; NE]	1,014 [0,396; 2,594] 0,9765
PT Übelkeit	120 (59,7)	1,0 [0,8; 2,6]	64 (33,0)	NE [7,6; NE]	2,189 [1,611; 2,974] <0,0001
PT Stomatitis	17 (8,5)	NE [NE; NE]	17 (8,8)	NE [NE; NE]	0,912 [0,465; 1,792] 0,7919
PT Erbrechen	50 (24,9)	23,0 [16,1; NE]	27 (13,9)	NE [NE; NE]	1,680 [1,048; 2,693] 0,0292
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	150 (74,6)	0,6 [0,4; 0,8]	134 (69,1)	1,1 [0,7; 1,4]	1,185 [0,934; 1,504] 0,1670
PT Asthenie	47 (23,4)	NE [NE; NE]	39 (20,1)	NE [NE; NE]	1,145 [0,748; 1,753] 0,5317
PT Ermüdung	78 (38,8)	20,7 [9,1; NE]	66 (34,0)	NE [6,5; NE]	1,095 [0,786; 1,525] 0,5946
PT Schleimhautentzündung	19 (9,5)	NE [NE; NE]	13 (6,7)	NE [NE; NE]	1,240 [0,609; 2,525] 0,5515
PT Ödem peripher	12 (6,0)	NE [NE; NE]	9 (4,6)	NE [NE; NE]	0,973 [0,402; 2,353] 0,9526
PT Schmerz	10 (5,0)	NE [24,7; NE]	9 (4,6)	NE [NE; NE]	0,776 [0,298; 2,022] 0,6027
PT Fieber	36 (17,9)	NE [21,3; NE]	32 (16,5)	NE [NE; NE]	0,884 [0,544; 1,436] 0,6180
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	21 (10,4)	NE [NE; NE]	17 (8,8)	22,2 [NE; NE]	1,049 [0,552; 1,993] 0,8869
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	76 (37,8)	9,4 [6,4; 15,8]	55 (28,4)	NE [6,5; NE]	1,139 [0,802; 1,619] 0,4680
PT Harnwegsinfektion	17 (8,5)	NE [21,1; NE]	18 (9,3)	NE [NE; NE]	0,737 [0,373; 1,455] 0,3775
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (9,5)	29,7 [18,5; NE]	17 (8,8)	NE [NE; NE]	0,745 [0,377; 1,475] 0,3963
SOC Untersuchungen	64 (31,8)	NE [10,6; NE]	61 (31,4)	10,0 [5,1; NE]	0,921 [0,646; 1,314] 0,6504
PT Alaninaminotransferase erhöht	23 (11,4)	NE [21,5; NE]	13 (6,7)	18,7 [NE; NE]	1,428 [0,713; 2,860] 0,3133
PT Aspartataminotransferase erhöht	25 (12,4)	NE [17,4; NE]	22 (11,3)	16,7 [NE; NE]	0,925 [0,517; 1,657] 0,7950
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	17 (8,5)	NE [19,7; NE]	17 (8,8)	NE [NE; NE]	0,744 [0,371; 1,494] 0,4052

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

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungs- unterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
PT Bilirubin im Blut erhöht	7 (3,5)	NE [NE; NE]	12 (6,2)	NE [NE; NE]	0,565 [0,222; 1,439] 0,2241
PT Gamma- Glutamyltransferase erhöht	11 (5,5)	NE [21,1; NE]	6 (3,1)	NE [NE; NE]	1,239 [0,438; 3,505] 0,6860
PT Gewicht erniedrigt	12 (6,0)	NE [NE; NE]	11 (5,7)	NE [NE; NE]	0,810 [0,349; 1,881] 0,6238
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	88 (43,8)	11,6 [4,8; NE]	69 (35,6)	NE [5,6; NE]	1,197 [0,872; 1,644] 0,2545
PT Appetit vermindert	47 (23,4)	28,4 [28,4; NE]	44 (22,7)	NE [NE; NE]	0,958 [0,633; 1,450] 0,8406
PT Hyperglykämie	6 (3,0)	NE [NE; NE]	13 (6,7)	NE [NE; NE]	0,369 [0,138; 0,981] 0,0379
PT Hypokaliämie	24 (11,9)	NE [20,1; NE]	8 (4,1)	NE [NE; NE]	2,644 [1,182; 5,916] 0,0139
PT Hypomagnesiämie	13 (6,5)	NE [NE; NE]	7 (3,6)	NE [NE; NE]	1,676 [0,666; 4,217] 0,2671
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	84 (41,8)	6,0 [4,5; NE]	85 (43,8)	4,3 [3,0; NE]	0,752 [0,552; 1,025] 0,0697
PT Arthralgie	27 (13,4)	NE [19,4; NE]	25 (12,9)	19,3 [NE; NE]	0,817 [0,468; 1,425] 0,4744
PT Rückenschmerzen	27 (13,4)	NE [NE; NE]	24 (12,4)	NE [NE; NE]	0,913 [0,520; 1,603] 0,7518
PT Knochenschmerzen	13 (6,5)	NE [NE; NE]	16 (8,2)	NE [NE; NE]	0,615 [0,292; 1,295] 0,1961
PT Muskelspasmen	15 (7,5)	NE [NE; NE]	10 (5,2)	NE [NE; NE]	1,216 [0,542; 2,730] 0,6343
PT Muskuläre Schwäche	10 (5,0)	NE [NE; NE]	8 (4,1)	NE [NE; NE]	0,904 [0,350; 2,332] 0,8348
PT Myalgie	11 (5,5)	NE [NE; NE]	17 (8,8)	NE [NE; NE]	0,421 [0,189; 0,940] 0,0299
PT Schmerz in einer Extremität	12 (6,0)	NE [NE; NE]	13 (6,7)	NE [NE; NE]	0,712 [0,322; 1,574] 0,3991
SOC Erkrankungen des Nervensystems	74 (36,8)	NE [6,1; NE]	84 (43,3)	3,9 [2,8; NE]	0,718 [0,524; 0,984] 0,0393
PT Schwindelgefühl	18 (9,0)	NE [19,5; NE]	10 (5,2)	NE [NE; NE]	1,538 [0,702; 3,370] 0,2787
PT Dysgeusie	10 (5,0)	NE [NE; NE]	10 (5,2)	NE [NE; NE]	0,840 [0,348; 2,030] 0,6956

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

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungs- unterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
PT Kopfschmerzen	30 (14,9)	NE [NE; NE]	27 (13,9)	NE [NE; NE]	0,982 [0,582; 1,657] 0,9457
PT Periphere Neuropathie	9 (4,5)	NE [NE; NE]	18 (9,3)	NE [NE; NE]	0,364 [0,161; 0,821] 0,0114
PT Paraesthesie	7 (3,5)	NE [18,8; NE]	14 (7,2)	NE [NE; NE]	0,358 [0,137; 0,933] 0,0285
PT Periphere sensorische Neuropathie	9 (4,5)	NE [NE; NE]	14 (7,2)	NE [NE; NE]	0,504 [0,217; 1,173] 0,1051
SOC Psychiatrische Erkrankungen	25 (12,4)	NE [NE; NE]	27 (13,9)	NE [11,6; NE]	0,703 [0,402; 1,229] 0,2136
PT Schlaflosigkeit	12 (6,0)	NE [NE; NE]	12 (6,2)	NE [NE; NE]	0,832 [0,369; 1,876] 0,6568
SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege	17 (8,5)	NE [NE; NE]	18 (9,3)	NE [NE; NE]	0,801 [0,406; 1,577] 0,5191
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (5,0)	NE [NE; NE]	5 (2,6)	NE [NE; NE]	1,779 [0,606; 5,224] 0,2883
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	86 (42,8)	6,5 [3,9; NE]	59 (30,4)	10,1 [8,0; NE]	1,455 [1,038; 2,039] 0,0295
PT Husten	23 (11,4)	NE [NE; NE]	13 (6,7)	NE [NE; NE]	1,489 [0,752; 2,948] 0,2523
PT Dyspnoe	40 (19,9)	NE [NE; NE]	29 (14,9)	NE [NE; NE]	1,240 [0,767; 2,004] 0,3810
PT Epistaxis	17 (8,5)	NE [20,9; NE]	4 (2,1)	NE [NE; NE]	3,737 [1,249; 11,180] 0,0114
PT Rhinorrhoe	11 (5,5)	NE [NE; NE]	4 (2,1)	NE [NE; NE]	2,175 [0,684; 6,915] 0,1770
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	120 (59,7)	1,0 [0,7; 2,3]	79 (40,7)	5,7 [3,5; NE]	1,806 [1,355; 2,409] <0,0001
PT Alopezie	98 (48,8)	2,8 [1,0; NE]	45 (23,2)	NE [NE; NE]	2,535 [1,778; 3,615] <0,0001
PT Trockene Haut	13 (6,5)	NE [NE; NE]	8 (4,1)	NE [NE; NE]	1,188 [0,487; 2,902] 0,7047
PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	4 (2,0)	NE [NE; NE]	14 (7,2)	NE [NE; NE]	0,185 [0,053; 0,647] 0,0031
PT Pruritus	24 (11,9)	NE [NE; NE]	4 (2,1)	NE [NE; NE]	5,510 [1,906; 15,927] 0,0004
PT Ausschlag	16 (8,0)	NE [NE; NE]	9 (4,6)	NE [NE; NE]	1,586 [0,697; 3,607] 0,2680

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungs- unterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
SOC Gefäßerkrankungen	31 (15,4)	NE [17,9; NE]	27 (13,9)	NE [NE; NE]	1,003 [0,595; 1,692] 0,9927
PT Hypertonie	12 (6,0)	NE [NE; NE]	9 (4,6)	NE [NE; NE]	1,186 [0,497; 2,832] 0,7016

Population: Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation

a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate

Datenschnitt: 01.07.2022

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; PT: Preferred Terms; SG: Sacituzumab govitecan; SOC: System Organ Class; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die folgenden UE getrennt nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patient/-innen in einem Studienarm oder bei mindestens zehn Patient/-innen in einem Studienarm auftraten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Bei 82,1% der SG-Patient/-innen und 60,8% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,690 [1,328; 2,152]; $p < 0,0001$).
- PT Anämie
Bei 34,8% der SG-Patient/-innen und 23,2% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,459 [1,000; 2,129]; $p = 0,0493$).
- PT Neutropenie
Bei 70,6% der SG-Patient/-innen und 52,1% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,597 [1,233; 2,067]; $p = 0,0003$).
- PT Thrombozytopenie
Bei 6,0% der SG-Patient/-innen und 10,8% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,493 [0,242; 1,005]; $p = 0,0472$).

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Bei 92,5% der SG-Patient/-innen und 71,1% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,949 [1,555; 2,444]; $p < 0,0001$).
- PT Diarrhoe
Bei 59,7% der SG-Patient/-innen und 25,3% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 3,077 [2,196; 4,311]; $p < 0,0001$).
- PT Übelkeit
Bei 59,7% der SG-Patient/-innen und 33,0% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,189 [1,611; 2,974]; $p < 0,0001$).
- PT Erbrechen
Bei 24,9% der SG-Patient/-innen und 13,9% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,680 [1,048; 2,693]; $p = 0,0292$).
- PT Hyperglykämie
Bei 3,0% der SG-Patient/-innen und 6,7% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,369 [0,138; 0,981]; $p = 0,0379$).
- PT Hypokaliämie
Bei 11,9% der SG-Patient/-innen und 4,1% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,644 [1,182; 5,916]; $p = 0,0139$).
- PT Myalgie
Bei 5,5% der SG-Patient/-innen und 8,8% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,421 [0,189; 0,940]; $p = 0,0299$).
- SOC Erkrankungen des Nervensystems
Bei 36,8% der SG-Patient/-innen und 43,3% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,718 [0,524; 0,984]; $p = 0,0393$).

- **PT Periphere Neuropathie**
Bei 4,5% der SG-Patient/-innen und 9,3% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,364 [0,161; 0,821]; p=0,0114).
- **PT Paraesthesie**
Bei 3,5% der SG-Patient/-innen und 7,2% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,358 [0,137; 0,933]; p=0,0285).
- **SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**
Bei 42,8% der SG-Patient/-innen und 30,4% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,455 [1,038; 2,039]; p=0,0295).
- **PT Epistaxis**
Bei 8,5% der SG-Patient/-innen und 2,1% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 3,737 [1,249; 11,180]; p=0,0114).
- **SOC Erkrankungen der Haut und des Untergewebes**
Bei 59,7% der SG-Patient/-innen und 40,7% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,806 [1,355; 2,409]; p<0,0001).
- **PT Alopezie**
Bei 48,8% der SG-Patient/-innen und 23,2% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,535 [1,778; 3,615]; p<0,0001).
- **PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)**
Bei 2,0% der SG-Patient/-innen und 7,2% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,185 [0,053; 0,647]; p=0,0031).
- **PT Pruritus**
Bei 11,9% der SG-Patient/-innen und 2,1% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein solches Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 5,510 [1,906; 15,927]; p=0,0004).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT aufgetreten bei mindestens 5% oder 10 Patient/-innen in einem Studienarm mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungs- unterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (7,5)	NE [NE; NE]	12 (6,2)	NE [NE; NE]	1,212 [0,567; 2,592] 0,6203
PT Febrile Neutropenie	8 (4,0)	NE [NE; NE]	10 (5,2)	NE [NE; NE]	0,779 [0,307; 1,978] 0,5977
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (10,4)	NE [NE; NE]	6 (3,1)	NE [NE; NE]	3,312 [1,335; 8,217] 0,0062
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (9,5)	NE [NE; NE]	8 (4,1)	NE [NE; NE]	1,943 [0,840; 4,494] 0,1139

Population: Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate
Datenschnitt: 01.07.2022
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; PT: Preferred Terms; SG: Sacituzumab govitecan; SOC: System Organ Class; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes

Für die folgenden SUE getrennt nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patient/-innen in einem Studienarm oder bei mindestens zehn Patient/-innen in einem Studienarm auftraten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei 10,4% der SG-Patient/-innen und 3,1% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein SUE aus dieser SOC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 3,312 [1,335; 8,217]; p=0,0062).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT aufgetreten bei mindestens 5% oder 10 Patient/-innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungs- unterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	115 (57,2)	1,3 [0,9; 3,0]	83 (42,8)	8,3 [2,8; NE]	1,485 [1,117; 1,974] 0,0062
PT Anämie	16 (8,0)	NE [NE; NE]	5 (2,6)	NE [NE; NE]	2,883 [1,053; 7,896] 0,0312
PT Febrile Neutropenie	12 (6,0)	NE [NE; NE]	11 (5,7)	NE [NE; NE]	1,054 [0,464; 2,393] 0,9016
PT Leukopenie	20 (10,0)	NE [NE; NE]	11 (5,7)	NE [NE; NE]	1,779 [0,852; 3,716] 0,1220
PT Neutropenie	104 (51,7)	2,6 [1,0; NE]	75 (38,7)	9,6 [4,5; NE]	1,436 [1,066; 1,935] 0,0173
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (15,4)	NE [NE; NE]	11 (5,7)	NE [NE; NE]	2,628 [1,319; 5,237] 0,0043
PT Diarrhoe	19 (9,5)	NE [NE; NE]	3 (1,5)	NE [NE; NE]	5,953 [1,759; 20,141] 0,0011
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (10,0)	NE [NE; NE]	12 (6,2)	NE [NE; NE]	1,413 [0,685; 2,916] 0,3468
PT Fatigue	12 (6,0)	NE [NE; NE]	6 (3,1)	NE [NE; NE]	1,822 [0,683; 4,860] 0,2237
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (10,4)	NE [NE; NE]	8 (4,1)	NE [NE; NE]	2,077 [0,907; 4,756] 0,0774
SOC Untersuchungen	12 (6,0)	NE [21,5; NE]	8 (4,1)	NE [NE; NE]	1,241 [0,497; 3,100] 0,6426
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (8,5)	NE [20,1; NE]	6 (3,1)	NE [NE; NE]	2,436 [0,952; 6,234] 0,0550
SOC Erkrankungen des Nervensystems	7 (3,5)	29,7 [NE; NE]	14 (7,2)	NE [NE; NE]	0,322 [0,123; 0,842] 0,0151
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (5,5)	NE [NE; NE]	17 (8,8)	NE [NE; NE]	0,463 [0,211; 1,016] 0,0493

Endpunkt:	SG (N=201)		TPC (N=194)		Behandlungs- unterschied ^b
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Population: Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung, viszerale Metastasen zu Baseline und Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate					
Datenschnitt: 01.07.2022					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; PT: Preferred Terms; SG: Sacituzumab govitecan; SOC: System Organ Class; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

Für die folgenden schweren UE getrennt nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patient/-innen in einem Studienarm oder bei mindestens zehn Patient/-innen in einem Studienarm auftraten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Bei 57,2% der SG-Patient/-innen und 42,8% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein schweres UE dieser SOC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,485 [1,117; 1,974]; p=0,0062).
- PT Anämie**

Bei 8,0% der SG-Patient/-innen und 2,6% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein schweres UE dieses PT auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,883 [1,053; 7,896]; p=0,0312).
- PT Neutropenie**

Bei 51,7% der SG-Patient/-innen und 38,7% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein schweres UE dieses PT auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,436 [1,066; 1,935]; p=0,0173).
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Bei 15,4% der SG-Patient/-innen und 5,7% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein schweres UE dieser SOC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,628 [1,319; 5,237]; p=0,0043).

- PT Diarrhoe

Bei 9,5% der SG-Patient/-innen und 1,5% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein schweres UE dieses PT auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 5,953 [1,759; 20,141]; p=0,0011).

- SOC Erkrankungen des Nervensystems

Bei 3,5% der SG-Patient/-innen und 7,2% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein schweres UE dieser SOC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,322 [0,123; 0,842]; p=0,0151).

- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei 5,5% der SG-Patient/-innen und 8,8% der TPC-Patient/-innen trat mindestens ein schweres UE dieser SOC auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,463 [0,211; 1,016]; p=0,0493).

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

Meta-Analysen

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung	Viszerale Metastasen zu Baseline	Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. 6 Monate	Alter	Abstammung	ECOG-PS zum Screening	Region	Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor	Frühes Rezidiv	Leberläsionen zu Baseline	Neo-/adjuvante Chemotherapie	Trop-2 H-Score	Therapie nach Wahl des Arztes
OS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PFS (BICR)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Tumoransprechen													
ORR (BICR)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CBR (BICR)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
DOR (BICR) ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC-QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE	○	○	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: Aufgrund der kleinen Anzahl an Ereignissen in den Subgruppen wird für DOR keine Subgruppenanalyse durchgeführt. BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; Trop-2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>													

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-56 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-56: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie TROPiCS-02

Endpunkt	Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung	Viszerale Metastasen zu Baseline	Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. 6 Monate	Alter	Abstammung	ECOG-PS zum Screening	Region	Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor	Frühes Rezidiv	Leberläsionen zu Baseline	Neo-/adjuvante Chemotherapie	Trop-2 H-Score	Therapie nach Wahl des Arztes
Gesamtüberleben													
OS	0,6563	0,3186	0,9512	0,7264	0,9339	0,7942	0,1728	0,1301	0,5692	0,3292	0,5788	0,6648	0,0408
Progressionsfreies Überleben													
PFS (BICR)	0,6916	0,9859	0,1380	0,8282	0,2920	0,1633	0,6332	0,3200	0,0018	0,3993	0,0735	0,7691	0,0020
Tumoransprechen													
ORR (BICR)	0,0205	0,8265	0,5064	0,1416	0,9246	0,5156	0,7861	0,2029	0,0635	0,3104	0,0243	0,2529	0,0173
CBR (BICR)	0,3307	0,7358	0,8994	0,9576	0,5285	0,2934	0,4086	0,0728	0,0502	0,3014	0,0756	0,0912	0,0024
Patientenberichteter Gesundheitszustand													
EQ-5D VAS	0,9855	0,5061	0,4297	0,6837	0,4739	0,3223	0,5823	0,7133	0,9933	0,2954	0,4254	0,2841	0,1773

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

Endpunkt	Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung	Viszerale Metastasen zu Baseline	Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. 6 Monate	Alter	Abstammung	ECOG-PS zum Screening	Region	Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor	Frühes Rezidiv	Leberläsionen zu Baseline	Neo-/adjuvante Chemotherapie	Trop-2 H-Score	Therapie nach Wahl des Arztes
EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items													
Fatigue	0,7550	0,7655	0,1890	0,6389	0,9068	0,8641	0,0966	0,3106	0,4452	0,4132	0,9586	0,8583	0,0165
Übelkeit und Erbrechen	0,7490	0,4437	0,1850	0,2572	0,6207	0,8256	0,4026	0,2545	0,3398	0,8184	0,1696	0,2086	0,5717
Schmerzen	0,7771	0,0540	0,5964	0,4210	0,3582	0,4996	0,9030	0,4638	0,9573	0,9537	0,0161	0,2238	0,4690
Dyspnoe	0,4504	0,4005	0,3598	0,2548	0,5249	0,6701	0,8640	0,2119	0,9230	0,2233	0,3671	0,5841	0,2171
Schlaflosigkeit	0,5671	0,4293	0,6854	0,1920	0,6723	0,7207	0,4953	0,6945	0,5432	0,9804	0,1330	0,4478	0,0088
Appetitlosigkeit	0,8766	0,4487	0,0462	0,5420	0,5153	0,6317	0,1096	0,1650	0,8329	0,2818	0,4945	0,6295	0,3955
Verstopfung	0,8993	0,9586	0,4314	0,3768	0,2838	0,1859	0,7252	0,2495	0,1281	0,0109	0,3626	0,0006	0,7510
Diarrhoe	0,1036	0,4559	0,2576	0,4228	0,8456	0,1349	0,4289	0,6317	0,1980	0,1438	0,1799	0,1862	0,1344
EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen													
Globaler Gesundheitsstatus	0,2648	0,8406	0,0287	0,8062	0,7755	0,4222	0,1297	0,1714	0,4726	0,6731	0,4932	0,6792	0,0213
Körperliche Funktion	0,5108	0,4436	0,9292	0,6138	0,0995	0,7073	0,5485	0,3693	0,9564	0,4378	0,4411	0,2255	0,8893
Rollenfunktion	0,7410	0,6409	0,3970	0,7627	0,3035	0,7488	0,1617	0,9642	0,7487	0,0051	0,1432	0,5602	0,1242

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

Endpunkt	Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung	Viszerale Metastasen zu Baseline	Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. 6 Monate	Alter	Abstammung	ECOG-PS zum Screening	Region	Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor	Frühes Rezidiv	Leberläsionen zu Baseline	Neo-/adjuvante Chemotherapie	Trop-2 H-Score	Therapie nach Wahl des Arztes
Emotionale Funktion	0,6115	0,3873	0,7929	0,2173	0,6037	0,1506	0,6971	0,0331	0,6674	0,4193	0,2336	0,3885	0,1247
Kognitive Funktion	0,3568	0,6968	0,5869	0,1812	0,5738	0,7696	0,7051	0,0989	0,1842	0,0299	0,3219	0,4008	0,1958
Soziale Funktion	0,6738	0,1356	0,5636	0,3532	0,7261	0,8440	0,6579	0,1563	0,4688	0,2431	0,6943	0,9010	0,6477
Unerwünschte Ereignisse													
<i>Gesamtraten der UE</i>													
Jegliche UE	0,9352	0,6203	0,7772	0,5780	0,5511	0,9353	0,9620	0,1545	0,9310	0,4873	0,2713	0,4239	0,0033
SUE	0,9152	0,9796	0,3920	0,1134	0,8856	0,3946	0,1981	0,6029	0,0952	0,7918	0,6962	0,7738	0,7822
Schwere UE	0,3681	0,7983	0,3299	0,2531	0,5717	0,1818	0,5056	0,4184	0,4871	0,9132	0,9678	0,7104	0,0188
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,9206	0,9889	0,9907	0,1416	0,8537	0,5589	0,9820	0,5759	0,9903	0,9890	0,4044	0,9925	0,9889
UE, die zum Tod führten	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad)</i>													
Diarrhoe	0,8643	0,8063	0,9429	0,2896	0,4806	0,2466	0,1153	0,3947	0,4440	0,9713	0,9246	0,4025	0,7939
Febrile Neutropenie	0,1207	1,000	0,3158	0,0750	0,9999	0,4242	0,1039	0,4058	0,9909	0,9886	0,6265	n.b.	0,9881

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

Endpunkt	Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung	Viszerale Metastasen zu Baseline	Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. 6 Monate	Alter	Abstammung	ECOG-PS zum Screening	Region	Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor	Frühes Rezidiv	Leberläsionen zu Baseline	Neo-/adjuvante Chemotherapie	Trop-2 H-Score	Therapie nach Wahl des Arztes
Überempfindlichkeit+	0,7002	0,9786	0,6112	0,6872	0,1706	0,3620	0,2962	0,5432	0,7441	0,4114	0,8842	0,5748	0,0333
Infektionen	0,2623	0,1780	0,1877	0,1307	0,3029	0,4743	0,8584	0,6616	0,0502	0,7887	0,4357	0,5194	0,9287
Neuropathie+	0,3628	0,3072	0,5349	0,1611	0,3837	0,5599	0,7890	0,7888	0,2586	0,7323	0,8344	0,1109	0,5714
Neutropenie+	0,0523	0,5947	0,1534	0,5348	0,9751	0,8534	0,0413	0,1196	0,3625	0,2807	0,5898	0,2758	0,0014
<i>SUE von besonderem Interesse</i>													
Diarrhoe	n.b.	0,9996	0,9996	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,9995	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Febrile Neutropenie	0,1619	0,9999	0,9910	0,0635	0,9998	0,2289	0,1058	n.b.	0,9920	0,9895	0,2566	n.b.	0,9888
Infektionen	0,3516	0,9891	0,2850	0,6731	0,9901	0,9079	0,1692	0,9817	0,9890	0,6602	0,3301	0,8303	0,9889
Neutropenie+	0,9346	0,9881	0,9879	0,1752	0,9999	0,6013	0,1934	0,0817	0,9902	0,9872	0,7190	0,8161	0,9865
<i>Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥3)</i>													
Diarrhoe	0,7656	0,9994	0,9909	0,7872	0,9997	0,3885	0,3090	0,9673	0,9901	0,5787	0,9892	n.b.	0,6621
Febrile Neutropenie	0,1207	1,000	0,3158	0,0750	0,9999	0,4242	0,1039	0,4058	0,9909	0,9886	0,6265	n.b.	0,9881
Infektionen	0,1969	0,9890	0,5873	0,8492	0,9895	0,8877	0,1063	0,5535	0,9891	0,7318	0,4415	0,7621	0,5033
Neuropathie+	n.b.	0,9921	0,9921	n.b.	0,9999	n.b.	n.b.	n.b.	0,3019	0,9590	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung	Viszerale Metastasen zu Baseline	Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. 6 Monate	Alter	Abstammung	ECOG-PS zum Screening	Region	Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor	Frühes Rezidiv	Leberläsionen zu Baseline	Neo-/adjuvante Chemotherapie	Trop-2 H-Score	Therapie nach Wahl des Arztes
Neutropenie+	0,0303	0,7218	0,1157	0,8467	0,8898	0,7984	0,0192	0,5636	0,9034	0,9004	0,6862	0,1471	0,9747
UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad)													
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,2874	0,9746	0,3221	0,2519	0,8860	0,6122	0,0121	0,1669	0,2419	0,1563	0,5835	0,2669	0,0018
PT Anämie	0,6571	0,9124	0,1080	0,6024	0,2845	0,1147	0,7055	0,3419	0,2930	0,1353	0,3604	0,5627	0,0029
PT Neutropenie	0,0599	0,6422	0,2803	0,7434	0,9525	0,7293	0,0148	0,1267	0,3351	0,2427	0,5164	0,4077	0,0012
PT Thrombozytopenie	0,0230	0,9997	0,7595	0,3123	0,9998	0,5459	0,0182	0,8926	0,7758	0,9857	0,0993	0,9847	0,9870
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,9759	0,9523	0,2835	0,8800	0,5704	0,7834	0,8778	0,1542	0,3464	0,2265	0,4050	0,7187	0,2120
PT Übelkeit	0,2748	0,0995	0,3684	0,7177	0,4197	0,2533	0,9908	0,0763	0,9022	0,9991	0,9122	0,7346	0,7473
PT Erbrechen	0,0865	0,5864	0,9437	0,5452	0,7704	0,3962	0,0284	0,2952	0,7762	0,5201	0,6556	0,4365	0,6268
PT Hyperglykämie	0,1383	0,9899	0,9997	0,1908	0,9998	0,5983	0,4057	0,3663	0,9916	0,6415	0,7208	n.b.	0,9904
PT Hypokaliämie	0,9761	0,9884	0,9879	0,9967	0,9999	0,1427	0,0770	0,7301	0,9915	0,7822	0,3015	0,8490	0,3258
PT Myalgie	0,8020	0,7430	0,4238	0,1885	0,9998	0,9775	0,7707	0,5488	0,9997	0,6240	0,0881	0,3266	0,9894

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

Endpunkt	Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung	Viszerale Metastasen zu Baseline	Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. 6 Monate	Alter	Abstammung	ECOG-PS zum Screening	Region	Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor	Frühes Rezidiv	Leberläsionen zu Baseline	Neo-/adjuvante Chemotherapie	Trop-2 H-Score	Therapie nach Wahl des Arztes
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,2241	0,9697	0,3813	0,4236	0,7714	0,7982	0,7744	0,6223	0,6252	0,5993	0,0470	0,0316	0,7888
PT Periphere Neuropathie	0,9761	0,9886	0,9895	0,1078	0,9914	0,4668	0,5965	0,3509	0,6308	0,8494	0,9471	0,2320	0,9901
PT Paraesthesie	0,7938	0,9997	0,9906	0,6970	0,9998	0,7906	0,3952	0,9052	0,9913	0,9997	0,4540	n.b.	0,9896
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,7327	0,6593	0,8951	0,4981	0,3146	0,8275	0,1930	0,8379	0,7492	0,9958	0,8065	0,5298	0,5778
PT Epistaxis	0,6937	0,9996	0,9892	0,2208	0,9996	0,4113	0,2557	0,2799	0,9932	0,9903	0,4919	0,9925	0,9781
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,4516	0,7962	0,4308	0,4806	0,6858	0,1783	0,2889	0,2588	0,5812	0,1149	0,0504	0,2867	0,0004
PT Alopezie	0,9790	0,6583	0,1324	0,1839	0,8259	0,0556	0,6318	0,5688	0,8832	0,2646	0,0524	0,7611	0,7420
PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-syndrom	0,9918	0,9910	0,5726	0,5460	0,9997	0,7122	0,3038	n.b.	0,9929	0,9901	0,5976	n.b.	0,9906

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

Endpunkt	Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung	Viszerale Metastasen zu Baseline	Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. 6 Monate	Alter	Abstammung	ECOG-PS zum Screening	Region	Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor	Frühes Rezidiv	Leberläsionen zu Baseline	Neo-/adjuvante Chemotherapie	Trop-2 H-Score	Therapie nach Wahl des Arztes
PT Pruritus	0,6623	0,9899	0,9896	0,1930	0,9909	0,3112	0,5947	0,3761	0,9883	0,9886	0,9856	0,9862	0,9888
SUE nach SOC und PT													
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,5290	0,9897	0,9878	0,8742	0,9997	0,4992	0,9132	0,7661	0,9994	0,2730	0,5710	0,8203	0,9894
Schwere UE nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥3)													
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,0539	0,9289	0,1319	0,7397	0,9897	0,8116	0,0365	0,6654	0,9096	0,8768	0,6235	0,4078	0,0055
PT Anämie	0,1491	0,9997	0,7990	0,3807	0,9920	0,2964	0,6104	0,3678	0,9930	0,3552	0,1597	n.b.	0,9897
PT Neutropenie	0,0436	0,6611	0,1335	0,6841	0,9359	0,7893	0,0039	0,4841	0,8366	0,9642	0,7271	0,2943	0,9753
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3786	0,9872	0,9501	0,4616	0,9884	0,8725	0,0175	0,6436	0,3890	0,4705	0,1403	0,6215	0,8730
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,3350	0,9899	0,9905	0,4039	0,9997	0,4955	0,5830	0,8868	0,7279	0,5723	0,8971	n.b.	0,9928

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

Endpunkt	Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung	Viszerale Metastasen zu Baseline	Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. 6 Monate	Alter	Abstammung	ECOG-PS zum Screening	Region	Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor	Frühes Rezidiv	Leberläsionen zu Baseline	Neo-/adjuvante Chemotherapie	Trop-2 H-Score	Therapie nach Wahl des Arztes
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	0,8128	0,9880	0,4558	0,4550	0,9898	0,2624	0,8982	0,5964	0,6103	0,2967	0,5140	0,1594	0,9885
<p>Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.</p> <p>UE von besonderem Interesse werden nur aufgeführt, falls mindestens eine Subgruppenanalyse gerechnet wurde.</p> <p>Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT werden nur aufgeführt, sofern die Hauptanalyse statistisch signifikant war. Entsprechend eine SOC oder ein PT einem UE von besonderem Interesse (PT Diarrhoe, PT Febrile Neutropenie, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen), sind die p-Werte dieser Subgruppenanalysen unter UE von besonderem Interesse geführt.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen; n.b.: nicht berechnet; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Terms; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Trop-2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>													

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Für die betrachteten Subgruppen lässt sich über die Endpunkte hinweg größtenteils kein systematisches Muster erkennen. Bezüglich der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes ergaben sich für mehrere Endpunkte statistisch signifikante Interaktionen. Die potenziellen Effektmodifikationen dieser Subgruppe werden berichtet, jedoch als nicht fazitrelevant eingestuft, da diese aufgrund ihrer Definition nicht geeignet ist eine Teilpopulation im Sinne der Nutzenbewertung zu begründen. Für UE in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und dem UE von besonderem Interesse Neutropenie zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen bezüglich der geografischen Region. Für Patient/-innen der Region Nordamerika liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG vor, für europäische Patient/-innen ist jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten.

Für den Endpunkt OS werden die Unterschiede der Effektstärke und Effektrichtung in den präspezifizierten Subgruppen zusätzlich unabhängig von statistisch signifikanten Interaktionstests zur Beurteilung potenzieller Effektmodifikationen betrachtet. Hierbei sind neben der Subgruppe Therapie nach Wahl des Arztes, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest aufweist, in den Subgruppen Region und Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor Unterschiede in der Effektstärke aufgetreten.

Die Subgruppe Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor, die in der Studie TROPiCS-02 mit einem Cut-off von 12 Monaten präspezifiziert ist, wird als besonders relevant angesehen und daher unabhängig von auftretenden Effektmodifikationen im Abschnitt 4.3.1.3.2.1 sowie Abschnitt 4.4.2 diskutiert.

In Abschnitt 4.3.1.3.2 sowie den entsprechenden Unterabschnitten erfolgt eine detaillierte tabellarische Darstellung der Subgruppenanalysen, bei denen ein statistisch signifikanter Interaktionstest (p-Wert <0,05) vorliegt. Alle weiteren Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben (Subgruppenanalysen) – RCT

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
OS					
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0408)^c</i>					
Capecitabin	19/21 (90,5)	16,4 [11,4; 22,0]	16/23 (69,6)	20,1 [10,1; 30,4]	1,364 [0,694; 2,682] 0,3656
Eribulin	100/128 (78,1)	15,3 [12,7; 19,2]	105/130 (80,8)	11,7 [10,1; 13,9]	0,842 [0,640; 1,108] 0,2187
Vinorelbin	46/56 (82,1)	12,9 [9,6; 14,4]	55/60 (91,7)	8,3 [6,3; 11,3]	0,642 [0,433; 0,950] 0,0254
Population: ITT-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
c: p-Wert der Interaktion von Behandlung und Subgruppe aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion als Kovariablen					
Datenschnitt: 01.12.2022					
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

Für den Endpunkt OS zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die vor Randomisierung zugeteilte Therapie nach Wahl des Arztes. In der Subgruppe der zu Vinorelbin zugeteilten Patient/-innen lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG beobachten (HR [95%-KI]: 0,642 [0,433; 0,950]; p=0,0254). In den anderen beiden Behandlungsgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt OS werden die Unterschiede der Effektstärke und Effektrichtung in den präspezifizierten Subgruppen zusätzlich unabhängig von statistisch signifikanten Interaktionstests zur Beurteilung potenzieller Effektmodifikationen betrachtet. Hierbei sind neben der Subgruppe Therapie nach Wahl des Arztes, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest aufweist, in den Subgruppen Region und Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor Unterschiede in der Effektstärke aufgetreten. In der

Subgruppe Region ist der statistisch signifikante Vorteil in der Gruppe der Patient/-innen aus Europa mit einem medianen OS von 15,3 Monaten im SG-Arm gegenüber 11,5 Monaten im TPC-Arm zu beobachten (HR [95%-KI]: 0,739 [0,562; 0,972]; p=0,0301). In der Subgruppe Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der SG-Therapie für die Patient/-innen mit einer Dauer der CDK4/6-Vortherapie ≤ 12 Monaten. SG verlängerte hier das mediane OS im Vergleich zur TPC um fast 4 Monate (14,4 Monate SG vs. 10,5 Monate TPC; (HR [95%-KI]: 0,708 [0,537; 0,934]; p=0,0140).

Die Subgruppe Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor, die in der Studie TROPiCS-02 mit einem Cut-off von 12 Monaten präspezifiziert ist, wird als besonders relevant angesehen und daher unabhängig von auftretenden Effektmodifikationen im Abschnitt 4.4.2 diskutiert. Da im Zusammenhang mit den Behandlungsoptionen für vortherapierte Patient/-innen im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium Unterschiede des Behandlungseffekts nach der Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor beobachtet wurden, werden neben dem präspezifizierten Cut-off-Wert von 12 Monaten auch weitere Cut-off-Werte für die Behandlungsdauer von 6 und 18 Monaten in Abschnitt 4.4.2 betrachtet. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben (Subgruppenanalysen) – RCT

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für PFS (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
PFS (BICR)					
<i>Frühes Rezidiv nach neo-/adjuvanter Chemotherapie (Interaktions-p-Wert=0,0018)^c</i>					
Ja	8/13 (61,5)	5,7 [2,7; NE]	13/17 (76,5)	1,4 [1,1; 1,6]	0,101 [0,030; 0,336] <0,0001
Nein	124/185 (67,0)	4,6 [3,7; 6,4]	126/192 (65,6)	4,2 [3,1; 4,5]	0,741 [0,575; 0,954] 0,0197
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0020)^c</i>					
Capecitabin	15/21 (71,4)	4,4 [1,5; 7,1]	15/23 (65,2)	4,5 [1,6; 6,4]	1,183 [0,569; 2,459] 0,6522
Eribulin	81/128 (63,3)	5,5 [4,0; 7,1]	89/130 (68,5)	4,4 [4,0; 5,6]	0,729 [0,536; 0,990] 0,0432
Vinorelbin	39/56 (69,6)	4,2 [3,1; 8,4]	38/60 (63,3)	1,6 [1,4; 2,6]	0,368 [0,225; 0,602] <0,0001

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Population: ITT-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
c: p-Wert der Interaktion von Behandlung und Subgruppe aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion als Kovariablen					
Datenschnitt: 01.07.2022					
BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

Für den Endpunkt PFS (BICR) zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Subgruppe frühes Rezidiv nach neo-/adjuvanter Chemotherapie. In beiden Gruppen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten SG vor – in der Gruppe der Patient/-innen mit einem frühen Rezidiv (HR [95%-KI]: 0,101 [0,030; 0,336]; $p < 0,0001$) fällt der Effekt stärker aus als in der Gruppe ohne ein frühes Rezidiv (HR [95%-KI]: 0,741 [0,575; 0,954]; $p = 0,0197$). Es zeigt sich außerdem eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die vor Randomisierung zugeteilte Therapie nach Wahl des Arztes. In den Subgruppen der zu Vinorelbin bzw. zu Eribulin zugeteilten Patient/-innen lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG beobachten, der sich in der Effektstärke unterscheidet. Für die Patient/-innen, die Capecitabin zugeteilt wurden, ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.2.3 Tumoransprechen (Subgruppenanalysen) – RCT

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für ORR (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	SG	TPC	Behandlungsunterschied		
	n/N (%) [95%-KI] ^a	n/N (%) [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^b p-Wert	RD [95%-KI] ^b
ORR (BICR)					
<i>Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung (Interaktions-p-Wert=0,0205)</i>					
2	29/96 (30,2) [21,3; 40,4]	14/102 (13,7) [7,7; 22,0]	2,721 [1,334; 5,548]	2,201 [1,240; 3,906] 0,0050	0,165 [0,051; 0,278]
3-4	14/109 (12,8) [7,2; 20,6]	18/111 (16,2) [9,9; 24,4]	0,761 [0,358; 1,619]	0,792 [0,415; 1,512] 0,4791	-0,034 [-0,127; 0,059]

Endpunkt Subgruppe	SG	TPC	Behandlungsunterschied		
	n/N (%) [95%-KI] ^a	n/N (%) [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^b p-Wert	RD [95%-KI] ^b
Neo-/adjuvante Chemotherapie (Interaktions-p-Wert=0,0243)					
Ja	31/125 (24,8) [17,5; 33,3]	18/145 (12,4) [7,5; 18,9]	2,327 [1,228; 4,409]	1,998 [1,177; 3,392] 0,0086	0,124 [0,031; 0,217]
Nein	12/80 (15,0) [8,0; 24,7]	14/68 (20,6) [11,7; 32,1]	0,681 [0,291; 1,592]	0,729 [0,362; 1,467] 0,3749	-0,056 [-0,180; 0,068]
Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0173)^c					
Capecitabin	2/21 (9,5) [1,2; 30,4]	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	0,298 [0,053; 1,680]	0,365 [0,083; 1,615] 0,1596	-0,166 [-0,385; 0,053]
Eribulin	28/128 (21,9) [15,1; 30,0]	24/130 (18,5) [12,2; 26,2]	1,237 [0,672; 2,276]	1,185 [0,728; 1,929] 0,4952	0,034 [-0,064; 0,132]
Vinorelbin	13/56 (23,2) [13,0; 36,4]	2/60 (3,3) [0,4; 11,5]	8,767 [1,879; 40,899]	6,964 [1,644; 29,496] 0,0015	0,199 [0,079; 0,318]
Population: ITT-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation a: Exaktes Clopper-Pearson-KI b: KI und p-Wert für OR und RR berechnet mittels CMH-Methode, Wald-KI für RD c: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochran's Q-Methode für den Vergleich von RR Datenschnitt: 01.07.2022 BICR: Blinded Independent Central Review; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

Für den Endpunkt ORR (BICR) zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bei der Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung. So liegt bei Patient/-innen mit genau 2 vorherigen Therapielinien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG vor (RR [95%-KI]: 2,201 [1,240; 3,906]; p=0,0050). Bei Patient/-innen mit 3-4 vorherigen Therapielinien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Eine weitere statistisch signifikante Effektmodifikation liegt für die Subgruppe vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie vor. So liegt bei Patient/-innen mit einer vorherigen neo-/adjuvanten Chemotherapie ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG vor (RR [95%-KI]: 1,998 [1,177; 3,392]; p=0,0086). Bei Patient/-innen ohne neo-/adjuvante Chemotherapie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Auch bei der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei zu Vinorelbin zugeteilten Patient/-innen lässt

sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG beobachten (RR [95%-KI]: 6,964 [1,644; 29,496]; $p=0,0015$). Für die beiden anderen Behandlungsgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für CBR (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	SG	TPC	Behandlungsunterschied		
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^b p-Wert	RD [95%-KI] ^b
CBR (BICR)					
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0024)^c</i>					
Capecitabin	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]	8/23 (34,8) [16,4; 57,3]	0,313 [0,070; 1,391]	0,411 [0,125; 1,347] 0,1210	-0,205 [-0,451; 0,041]
Eribulin	45/128 (35,2) [26,9; 44,1]	39/130 (30,0) [22,3; 38,7]	1,265 [0,751; 2,132]	1,172 [0,824; 1,667] 0,3778	0,052 [-0,063; 0,166]
Vinorelbin	21/56 (37,5) [24,9; 51,5]	4/60 (6,7) [1,8; 16,2]	8,400 [2,661; 26,519]	5,625 [2,058; 15,372] <0,0001	0,308 [0,167; 0,450]
Population: ITT-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation					
a: Exaktes Clopper-Pearson-KI					
b: KI und p-Wert für OR und RR berechnet mittels CMH-Methode, Wald-KI für RD					
c: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochran's Q-Methode für den Vergleich von RR					
Datenschnitt: 01.07.2022					
BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

Für den Endpunkt CBR (BICR) zeigt sich bei der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei zu Vinorelbin zugeteilten Patient/-innen lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG beobachten (RR [95%-KI]: 5,625 [2,058; 15,372]; $p<0,0001$). Für die beiden anderen Behandlungsgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.2.4 EQ-5D VAS (Subgruppenanalysen) – RCT

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

4.3.1.3.2.5 EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items (Subgruppenanalysen) – RCT

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für EORTC-QLQ-C30

Symptomskalen/-items aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue					
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0165)^c</i>					
Capecitabin	15/20 (75,0)	1,3 [0,9; 2,4]	16/20 (80,0)	0,8 [0,8; 1,9]	0,617 [0,303; 1,254] 0,1650
Eribulin	77/106 (72,6)	1,7 [1,4; 2,9]	79/106 (74,5)	1,4 [1,0; 2,3]	0,865 [0,631; 1,186] 0,3618
Vinorelbin	29/46 (63,0)	2,6 [1,7; 6,7]	29/36 (80,6)	1,1 [0,9; 1,9]	0,332 [0,187; 0,588] 0,0001
Schmerzen					
<i>Neo-/adjuvante Chemotherapie (Interaktions-p-Wert=0,0161)^c</i>					
Ja	53/98 (54,1)	5,5 [2,4; 7,3]	65/102 (63,7)	2,6 [1,7; 3,4]	0,653 [0,452; 0,943] 0,0210
Nein	42/71 (59,2)	3,7 [2,8; 6,1]	25/57 (43,9)	6,3 [2,8; 12,6]	1,413 [0,859; 2,324] 0,1677
Schlaflosigkeit					
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0088)^c</i>					
Capecitabin	4/19 (21,1)	18,2 [NE; NE]	15/19 (78,9)	1,7 [0,8; 3,9]	0,136 [0,039; 0,471] 0,0002
Eribulin	40/96 (41,7)	8,7 [4,7; NE]	46/96 (47,9)	3,9 [2,6; NE]	0,727 [0,475; 1,112] 0,1357
Vinorelbin	24/45 (53,3)	6,3 [2,8; 23,6]	8/35 (22,9)	NE [2,1; NE]	1,188 [0,510; 2,767] 0,6867
Appetitlosigkeit					
<i>Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mind. 6 Monate (Interaktions-p-Wert=0,0462)^c</i>					
Ja	92/152 (60,5)	2,8 [1,7; 4,9]	68/138 (49,3)	4,4 [2,8; 5,6]	1,182 [0,863; 1,620] 0,2926
Nein	5/15 (33,3)	18,2 [5,0; 18,2]	10/18 (55,6)	1,6 [0,8; NE]	0,309 [0,094; 1,014] 0,0390

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Verstopfung					
Leberläsionen zu Baseline (Interaktions-p-Wert=0,0109)^c					
Ja	74/149 (49,7)	4,6 [2,5; 9,1]	58/139 (41,7)	4,9 [3,5; NE]	1,195 [0,847; 1,686] 0,3073
Nein	9/21 (42,9)	13,9 [2,3; NE]	12/19 (63,2)	1,9 [0,9; NE]	0,364 [0,146; 0,906] 0,0215
Trop-2 H-Score (Interaktions-p-Wert=0,0006)^c					
<100	31/58 (53,4)	3,7 [1,6; 13,9]	22/58 (37,9)	5,7 [3,5; NE]	1,577 [0,911; 2,730] 0,0998
≥100 bis ≤200	21/57 (36,8)	8,4 [4,2; NE]	32/56 (57,1)	2,3 [1,4; 3,8]	0,402 [0,228; 0,709] 0,0011
>200	17/33 (51,5)	7,8 [1,6; NE]	8/24 (33,3)	NE [2,8; NE]	1,694 [0,730; 3,929] 0,2133
Population: Patient/-innen mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline in der Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation. Patient/-innen mit Baseline-Wert <10 Punkte werden aus der Analyse ausgeschlossen.					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
c: p-Wert der Interaktion von Behandlung und Subgruppe aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion als Kovariablen					
Datenschnitt: 01.07.2022					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; Trop-2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2					

Für die Symptomskala Fatigue des EORTC-QLQ-C30 zeigt sich bei der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei zu Vinorelbin zugeteilten Patient/-innen lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG beobachten (HR [95%-KI]: 0,332 [0,187; 0,588]; p=0,0001). Für die beiden anderen Behandlungsgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Für die Symptomskala Schmerzen zeigt sich bei der Subgruppe vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei Patient/-innen, die zuvor eine neo-/adjuvante Chemotherapie erhalten haben, lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG beobachten (HR [95%-KI]: 0,653 [0,452; 0,943]; p=0,0210). Für Patient/-innen, die keine neo-/adjuvante Chemotherapie erhalten haben, ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Für das Item Schlaflosigkeit zeigt sich bei der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei zu Capecitabin zugeteilten

Patient/-innen lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG beobachten (HR [95%-KI]: 0,136 [0,039; 0,471]; p=0,0002). Für die beiden anderen Behandlungsgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Für das Item Appetitlosigkeit zeigt sich bei der Subgruppe Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei Patient/-innen mit weniger als sechs Monate andauernder Endokrin-basierter Therapie lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG beobachten (HR [95%-KI]: 0,309 [0,094; 1,014]; p=0,0390). Für Patient/-innen mit einer Endokrin-basierten Therapie für mindestens sechs Monate ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Für das Item Verstopfung zeigt sich bei der Subgruppe Leberläsionen zu Baseline eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei Patient/-innen ohne Leberläsionen trat ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG auf (HR [95%-KI]: 0,364 [0,146; 0,906]; p=0,0215). Für Patient/-innen mit Leberläsionen zu Baseline ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Für das Item Verstopfung zeigt sich ebenfalls bei der Subgruppe Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) H-Score eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei Patient/-innen mit einem Score im Bereich ≥ 100 bis ≤ 200 lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG beobachten (HR [95%-KI]: 0,402 [0,228; 0,709]; p=0,0011). Für die weiteren Trop-2 H-Score-Gruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.2.6 EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus (Subgruppenanalysen) – RCT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus					
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0213)^c</i>					
Capecitabin	10/20 (50,0)	5,6 [1,3; NE]	13/20 (65,0)	1,9 [0,8; NE]	0,605 [0,265; 1,384] 0,2269
Eribulin	65/107 (60,7)	3,7 [1,9; 6,1]	68/106 (64,2)	3,0 [2,2; 4,6]	0,886 [0,630; 1,246] 0,4853
Vinorelbin	20/46 (43,5)	8,1 [4,4; NE]	22/38 (57,9)	1,8 [1,1; 3,7]	0,305 [0,156; 0,597] 0,0003

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Rollenfunktion					
<i>Leberläsionen zu Baseline (Interaktions-p-Wert=0,0051)^c</i>					
Ja	99/149 (66,4)	2,6 [1,7; 4,2]	86/139 (61,9)	2,8 [1,7; 3,4]	0,912 [0,682; 1,219] 0,5316
Nein	12/22 (54,5)	4,9 [1,4; NE]	16/20 (80,0)	1,1 [0,8; 2,2]	0,373 [0,170; 0,819] 0,0085
Emotionale Funktion					
<i>Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (Interaktions-p-Wert=0,0331)^c</i>					
≤12 Monate	34/96 (35,4)	12,8 [7,2; NE]	51/99 (51,5)	3,5 [2,1; 4,9]	0,498 [0,322; 0,771] 0,0014
>12 Monate	27/70 (38,6)	NE [3,2; NE]	23/63 (36,5)	9,5 [4,2; NE]	1,064 [0,610; 1,856] 0,8271
Kognitive Funktion					
<i>Leberläsionen zu Baseline (Interaktions-p-Wert=0,0299)^c</i>					
Ja	79/152 (52,0)	4,0 [2,8; 7,6]	56/144 (38,9)	7,2 [4,2; NE]	1,190 [0,843; 1,681] 0,3197
Nein	7/22 (31,8)	NE [2,8; NE]	11/20 (55,0)	2,2 [0,8; NE]	0,420 [0,161; 1,096] 0,0662
Population: Patient/-innen mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline in der Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation. Patient/-innen mit Baseline-Wert <10 Punkte werden aus der Analyse ausgeschlossen.					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
c: p-Wert der Interaktion von Behandlung und Subgruppe aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion als Kovariablen					
Datenschnitt: 01.07.2022					
CDK: Cyclin-abhängige Kinase; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

Für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30 zeigt sich bei der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei zu Vinorelbin zugeteilten Patient/-innen lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG beobachten (HR [95%-KI]: 0,305 [0,156; 0,597]; p=0,0003). Für die beiden anderen Behandlungsgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Für die Rollenfunktion zeigt sich bei der Subgruppe Leberläsionen zu Baseline eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei Patient/-innen ohne Leberläsionen zu Baseline liegt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG vor (HR [95%-KI]: 0,373

[0,170; 0,819]; $p=0,0085$). Bei Patient/-innen mit Leberläsionen zu Baseline wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet.

Für die emotionale Funktion zeigt sich bei der Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei Patient/-innen, die bis zu 12 Monate mit einer CDK4/6-Inhibitor-Therapie behandelt wurden, lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG beobachten (HR [95%-KI]: 0,498 [0,322; 0,771]; $p=0,0014$). Für Patient/-innen mit einer längeren Behandlungsdauer ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Für die kognitive Funktion zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Vorliegens von Leberläsionen zu Baseline. In keiner der Subgruppen war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant.

4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse (Subgruppenanalysen) – RCT

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE					
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0033)^c</i>					
Capecitabin	21/21 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	23/23 (100,0)	0,1 [0,1; 0,3]	3,660 [1,783; 7,514] 0,0002
Eribulin	126/126 (100,0)	0,1 [0,1; 0,2]	112/120 (93,3)	0,2 [0,1; 0,3]	1,575 [1,210; 2,049] 0,0006
Vinorelbin	54/54 (100,0)	0,1 [0,1; 0,2]	50/51 (98,0)	0,2 [0,1; 0,2]	1,227 [0,831; 1,814] 0,3252
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0188)^c</i>					
Capecitabin	17/21 (81,0)	0,8 [0,4; 3,0]	7/23 (30,4)	NE [7,4; NE]	3,917 [1,603; 9,572] 0,0013
Eribulin	92/126 (73,0)	0,7 [0,5; 1,2]	70/120 (58,3)	2,4 [1,2; 4,4]	1,402 [1,027; 1,915] 0,0301
Vinorelbin	42/54 (77,8)	0,9 [0,5; 1,0]	33/51 (64,7)	0,9 [0,5; 2,4]	1,154 [0,727; 1,830] 0,5747

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Population: Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
c: p-Wert der Interaktion von Behandlung und Subgruppe aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion als Kovariablen					
Datenschnitt: 01.07.2022					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Für das Auftreten von UE jeglichen Schweregrads zeigt sich bei der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei Patient/-innen, die Capecitabin zugeteilt wurden, lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG beobachten (HR [95%-KI]: 3,660 [1,783; 7,514]; p=0,0002); ebenso in der Eribulin-Gruppe (HR [95%-KI]: 1,575 [1,210; 2,049]; p=0,0006). Für Vinorelbin zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bezüglich den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ebenfalls bei der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei Patient/-innen, die Capecitabin zugeteilt wurden, lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG beobachten (HR [95%-KI]: 3,917 [1,603; 9,572]; p=0,0013); ebenso in der Eribulin-Gruppe (HR [95%-KI]: 1,402 [1,027; 1,915]; p=0,0301). Für Vinorelbin zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Überempfindlichkeit+ (jeglicher Schweregrad)					
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0333)^c</i>					
Capecitabin	4/21 (19,0)	NE [NE; NE]	10/23 (43,5)	11,2 [1,3; NE]	0,468 [0,145; 1,505] 0,1896
Eribulin	36/126 (28,6)	28,1 [12,0; NE]	19/120 (15,8)	NE [NE; NE]	1,813 [1,036; 3,173] 0,0340
Vinorelbin	16/54 (29,6)	NE [7,2; NE]	6/51 (11,8)	NE [NE; NE]	1,947 [0,746; 5,084] 0,1679

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

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
Neutropenie+ (jeglicher Schweregrad)					
<i>Region (Interaktions-p-Wert=0,0413)^c</i>					
Europa	83/125 (67,5)	0,9 [0,7; 1,3]	67/121 (55,4)	2,7 [1,0; 6,0]	1,320 [0,955; 1,825] 0,0879
Nordamerika	64/78 (82,1)	0,5 [0,3; 0,7]	36/73 (49,3)	2,4 [0,8; NE]	2,249 [1,493; 3,390] <0,0001
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0014)^c</i>					
Capecitabin	16/21 (76,2)	0,7 [0,4; 1,0]	5/23 (21,7)	NE [4,2; NE]	6,844 [2,460; 19,045] <0,0001
Eribulin	91/126 (72,2)	0,7 [0,7; 0,9]	65/120 (54,2)	2,5 [1,6; 6,0]	1,548 [1,123; 2,133] 0,0059
Vinorelbin	40/54 (74,1)	0,9 [0,6; 1,6]	33/51 (64,7)	0,7 [0,5; 1,9]	1,008 [0,632; 1,607] 0,9738
Neutropenie+ (CTCAE-Grad ≥3)					
<i>Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung (Interaktions-p-Wert=0,0303)^c</i>					
2	57/95 (60,0)	1,2 [0,7; 3,7]	30/92 (32,6)	NE [6,0; NE]	2,147 [1,378; 3,344] 0,0005
3-4	54/106 (50,9)	2,6 [1,0; NE]	47/102 (46,1)	8,3 [2,1; NE]	1,122 [0,758; 1,659] 0,5894
<i>Region (Interaktions-p-Wert=0,0192)^c</i>					
Europa	62/123 (50,4)	3,8 [1,0; NE]	54/121 (44,6)	8,3 [2,7; NE]	1,161 [0,806; 1,673] 0,4169
Nordamerika	49/78 (62,8)	1,0 [0,5; 2,6]	23/73 (31,5)	NE [2,5; NE]	2,396 [1,459; 3,936] 0,0004
Population: Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
c: p-Wert der Interaktion von Behandlung und Subgruppe aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion als Kovariablen					
Datenschnitt: 01.07.2022					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

Für das UE von besonderem Interesse Überempfindlichkeit liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation bei der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes vor. Bei Patient/-innen zugeteilt zu Eribulin zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,813 [1,036; 3,173]; p=0,0340), für die anderen Behandlungsgruppen lässt sich kein statistisch signifikanter Effekt beobachten.

Für das UE von besonderem Interesse Neutropenie zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der geografischen Region. Bei Patient/-innen der Region Nordamerika liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten SG vor (HR [95%-KI]: 2,249 [1,493; 3,390]; $p < 0,0001$); bei den Patient/-innen der Region Europa zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Diese Effektmodifikation tritt ebenfalls bei Patient/-innen mit einer schweren Neutropenie auf.

Ebenfalls zeigt sich bei Neutropenie eine statistisch signifikante Effektmodifikation bei der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes. Bei Patient/-innen zugeteilt zu Capecitabin zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 6,844 [2,460; 19,045]; $p < 0,0001$), ebenfalls bei Eribulin (HR [95%-KI]: 1,548 [1,123; 2,133]; $p = 0,0059$). Für Vinorelbin ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant.

Bei der schweren Neutropenie ergibt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bei der Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung. Bei Patient/-innen mit genau zwei vorherigen Therapielinien zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,147 [1,378; 3,344]; $p = 0,0005$). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei Patient/-innen mit 3-4 vorherigen Therapielinien.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
<i>Region (Interaktions-p-Wert=0,0121)^c</i>					
Europa	96/123 (78,0)	0,7 [0,7; 1,0]	80/121 (66,1)	1,6 [0,7; 2,0]	1,348 [0,999; 1,818] 0,0486
Nordamerika	69/78 (88,5)	0,5 [0,3; 0,7]	38/73 (52,1)	2,1 [0,7; NE]	2,423 [1,626; 3,609] <0,0001
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0018)^c</i>					
Capecitabin	17/21 (81,0)	0,7 [0,3; 0,7]	7/23 (30,4)	NE [4,2; NE]	6,068 [2,435; 15,118] <0,0001
Eribulin	104/126 (82,5)	0,7 [0,5; 0,7]	74/120 (61,7)	1,6 [0,7; 3,7]	1,609 [1,191; 2,175] 0,0014
Vinorelbin	44/54 (81,5)	0,7 [0,3; 1,0]	37/51 (72,5)	0,7 [0,5; 0,8]	1,050 [0,675; 1,633] 0,8627

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

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
PT Anämie					
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0029)^c</i>					
Capecitabin	11/21 (52,4)	5,2 [1,2; NE]	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	5,136 [1,425; 18,510] 0,0055
Eribulin	45/126 (35,7)	9,4 [6,3; NE]	26/120 (21,7)	NE [13,4; NE]	1,749 [1,078; 2,837] 0,0221
Vinorelbin	14/54 (25,9)	NE [NE; NE]	16/51 (31,4)	3,7 [2,3; NE]	0,633 [0,305; 1,315] 0,2167
PT Neutropenie					
<i>Region (Interaktions-p-Wert=0,0148)^c</i>					
Europa	79/123 (64,2)	1,0 [0,7; 1,6]	67/121 (55,4)	2,7 [1,0; 6,0]	1,217 [0,878; 1,688] 0,2320]
Nordamerika	63/78 (80,8)	0,7 [0,3; 0,7]	34/73 (46,6)	2,5 [0,8; NE]	2,332 [1,534; 3,544] <0,0001
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0012)^c</i>					
Capecitabin	16/21 (76,2)	0,7 [0,4; 1,0]	5/23 (21,7)	NE [4,2; NE]	6,844 [2,460; 19,045] <0,0001
Eribulin	87/126 (69,0)	0,7 [0,7; 1,1]	63/120 (52,5)	4,1 [1,6; 7,7]	1,484 [1,071; 2,056] 0,0144
Vinorelbin	39/54 (72,2)	0,9 [0,6; 1,6]	33/51 (64,7)	0,7 [0,5; 1,9]	0,989 [0,618; 1,581] 0,9608
PT Thrombozytopenie					
<i>Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung (Interaktions-p-Wert=0,0230)^c</i>					
2	1/95 (1,1)	NE [NE; NE]	11/92 (12,0)	NE [NE; NE]	0,072 [0,009; 0,562] 0,0010
3-4	11/106 (10,4)	NE [NE; NE]	10/102 (9,8)	NE [NE; NE]	0,991 [0,420; 2,339] 0,9841
<i>Region (Interaktions-p-Wert=0,0182)^c</i>					
Europa	3/123 (2,4)	NE [NE; NE]	15/121 (12,4)	NE [NE; NE]	0,163 [0,047; 0,566] 0,0011
Nordamerika	9/78 (11,5)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2)	NE [NE; NE]	1,311 [0,466; 3,687] 0,6075
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
<i>Trop-2 H-Score (Interaktions-p-Wert=0,0316)^c</i>					
<100	19/68 (27,9)	NE [9,7; NE]	34/72 (47,2)	3,2 [1,7; NE]	0,516 [0,294; 0,908] 0,0193
≥100 bis ≤200	24/71 (33,8)	NE [6,1; NE]	29/74 (39,2)	3,6 [2,8; NE]	0,626 [0,359; 1,090] 0,0965

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
>200	22/40 (55,0)	2,8 [1,2; NE]	11/26 (42,3)	4,6 [1,6; NE]	1,405 [0,681; 2,900] 0,3568
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0004)^c</i>					
Capecitabin	12/21 (57,1)	1,0 [0,5; NE]	17/23 (73,9)	1,7 [0,7; 3,0]	0,767 [0,365; 1,610] 0,4735
Eribulin	71/126 (56,3)	1,5 [0,7; 6,3]	52/120 (43,3)	5,7 [3,5; NE]	1,602 [1,119; 2,293] 0,0093
Vinorelbin	37/54 (68,5)	0,7 [0,6; 2,0]	10/51 (19,6)	NE [3,5; NE]	4,688 [2,325; 9,454] <0,0001
Population: Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
c: p-Wert der Interaktion von Behandlung und Subgruppe aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion als Kovariablen					
Datenschnitt: 01.07.2022					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; PT: Preferred Terms; SG: Sacituzumab govitecan; SOC: System Organ Class; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; Trop-2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2					

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergibt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der geografischen Region. Bei Patient/-innen der Region Nordamerika zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,423 [1,626; 3,609]; $p < 0,0001$), für Patient/-innen aus Europa ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das KI.

Für dieselbe SOC ergibt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes. Bei Patient/-innen zugeteilt zu Capecitabin und zu Eribulin zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG, für Patient/-innen zugeteilt zu Vinorelbin ist der Unterschied nicht statistisch signifikant. Ähnliche Effekte sind auch für die PT Anämie und Neutropenie zu beobachten.

Für den PT Neutropenie ergibt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der geografischen Region. Bei Patient/-innen aus Nordamerika zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,332 [1,534; 3,544]; $p < 0,0001$), für Patient/-innen aus Europa ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den PT Thrombozytopenie ergibt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung. Bei Patient/-innen mit 2 vorangegangenen Chemotherapien zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,072 [0,009; 0,562]; p=0,0010); für Patient/-innen mit 3-4 vorangegangenen Chemotherapien ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Ebenfalls ergibt sich für Thrombozytopenie eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der geografischen Region. Für europäische Patient/-innen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,163 [0,047; 0,566]; p=0,0011), für nordamerikanische Patient/-innen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems ergibt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Trop-2 H-Score. Bei Patient/-innen mit einem Score <100 liegt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG vor (HR [95%-KI]: 0,516 [0,294; 0,908]; p=0,0193); für die anderen Ausprägungen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ergibt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes. Bei Patient/-innen zugeteilt zu Eribulin oder Vinorelbin liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG vor; es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Capecitabin-Gruppe gezeigt werden.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie TROPiCS-02, Safety-Population)

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
<i>Region (Interaktions-p-Wert=0,0365)^c</i>					
Europa	65/123 (52,8)	2,3 [1,0; NE]	57/121 (47,1)	6,0 [2,4; NE]	1,151 [0,806; 1,643] 0,4307
Nordamerika	50/78 (64,1)	0,9 [0,5; 2,6]	26/73 (35,6)	NE [2,4; NE]	2,161 [1,344; 3,475] 0,0013
<i>Therapie nach Wahl des Arztes (Interaktions-p-Wert=0,0055)^c</i>					
Capecitabin	13/21 (61,9)	2,6 [0,7; NE]	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	19,794 [2,582; 151,777] <0,0001
Eribulin	71/126 (56,3)	1,3 [0,7; 4,6]	55/120 (45,8)	6,0 [2,5; NE]	1,332 [0,936; 1,897] 0,1032
Vinorelbin	31/54 (57,4)	1,0 [0,9; NE]	27/51 (52,9)	1,4 [0,7; NE]	0,987 [0,585; 1,666] 0,9389

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

Endpunkt Subgruppe	SG		TPC		Behandlungsunterschied ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert
PT Neutropenie					
<i>Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung (Interaktions-p-Wert=0,0436)^c</i>					
2	52/95 (54,7)	2,3 [0,9; NE]	28/92 (30,4)	NE [6,0; NE]	2,002 [1,263; 3,171] 0,0023
3-4	52/106 (49,1)	4,6 [1,0; NE]	47/102 (46,1)	8,3 [2,1; NE]	1,077 [0,726; 1,599] 0,7423
<i>Region (Interaktions-p-Wert=0,0039)^c</i>					
Europa	56/123 (45,5)	NE [1,4; NE]	54/121 (44,6)	8,3 [2,8; NE]	1,011 [0,695; 1,470] 0,9519
Nordamerika	48/78 (61,5)	1,0 [0,5; 3,0]	21/73 (28,8)	NE [NE; NE]	2,564 [1,534; 4,285] 0,0002
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
<i>Region (Interaktions-p-Wert=0,0175)^c</i>					
Europa	21/123 (17,1)	NE [NE; NE]	3/121 (2,5)	NE [NE; NE]	6,786 [2,021; 22,786] 0,0003
Nordamerika	10/78 (12,8)	NE [NE; NE]	8/73 (11,0)	NE [NE; NE]	1,090 [0,430; 2,765] 0,8552
Population: Safety-Population der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation					
a: KM-Schätzer für mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: HR mit 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
c: p-Wert der Interaktion von Behandlung und Subgruppe aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion als Kovariablen					
Datenschnitt: 01.07.2022					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patient/-innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient/-innen mit Ereignis; NE: Nicht erreicht oder nicht bestimmbar; PT: Preferred Terms; SG: Sacituzumab govitecan; SOC: System Organ Class; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes					

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergibt sich auch für die schweren UE eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der geografischen Region. Bei nordamerikanischen Patient/-innen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,161 [1,344; 3,475]; p=0,0013), für Patient/-innen aus Europa ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für dieselbe SOC ergibt sich für die schweren UE eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der vor Randomisierung festgelegten Therapie nach Wahl des Arztes. Bei Patient/-innen zugeteilt zu Capecitabin zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG, für Patient/-innen zugeteilt zu Eribulin und Vinorelbin ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Für schwere UE des PT Neutropenie ergibt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung. Bei Patient/-innen mit 2 vorangegangenen Chemotherapien ist der Behandlungsunterschied statistisch signifikant zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,002 [1,263; 3,171]; p=0,0023), für Patient/-innen mit 3-4 vorangegangenen Chemotherapien ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Ebenfalls ergibt sich für schwere UE des PT Neutropenie eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der geografischen Region. Bei nordamerikanischen Patient/-innen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,564 [1,534; 4,285]; p=0,0002), für Patient/-innen aus Europa ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der geografischen Region. Bei Patient/-innen der Region Europa zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 6,786 [2,021; 22,786]; p=0,0003), für Patient/-innen aus Nordamerika ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

TROPiCS-02

Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in subjects with Hormonal Receptor-Positive (HR+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) who have failed at least two prior chemotherapy regimens.

Quellen:

- Studienbericht [53]
- Registereinträge [50-52]
- Publikationen [48, 49]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.2, Abschnitt 4.2.3.3, Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SG gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT bei erwachsene Patienten 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, wurde eine RCT mit dem zbAM SG eingeschlossen. Die Studie TROPiCS-02 entspricht aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib. Die Studie wurde in einem offenen Design durchgeführt und weist eine hohe Ergebnissicherheit mit entsprechend niedrigem Verzerrungspotenzial auf. Es werden primär die Ergebnisse des letztverfügbaren Datenschnitts dargestellt. Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte sind valide und patientenrelevante Endpunkte, die unter anderem von IQWiG, G-BA und EMA als solche anerkannt wurden. Die Endpunkte wurden gemäß aktueller Leitlinien und Standards erfasst und bewertet. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte OS, PFS und die Endpunkte zum Tumoransprechen sowie zur Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Bei den patientenberichteten Endpunkten zum EQ-5D VAS, den Symptomskalen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30 kann eine mögliche Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns und der sinkenden Rücklaufquoten nicht sicher ausgeschlossen werden, daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dementsprechend kann für die Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen und für die Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial jeweils ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Vor dem Hintergrund, dass für alle Endpunkte, die nicht nur ergänzend dargestellt werden, Subgruppenanalysen vorgelegt wurden, kann insgesamt von einer adäquaten bis hohen Aussagesicherheit ausgegangen werden.

Somit kann insgesamt auf Basis der Ergebnisse der Studie TROPiCS-02 ein Zusatznutzen abgeleitet werden, der anhand der adäquaten bis hohen Aussagesicherheit mindestens mit einem Anhaltspunkt zu werten ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

SG wurde am 26.07.2023 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten 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, zugelassen [1].

Mit fast 19.000 Todesfällen und einem Anteil von 17,7% an allen Krebssterbefällen in Deutschland ist Brustkrebs die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen. Trotz neuer Screeningmethoden wird Brustkrebs noch immer bei 11% im fortgeschrittenen Stadium III und bei 7% im metastasierten Stadium IV diagnostiziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patient/-innen im metastasierenden Stadium ist mit nur noch 31% stark reduziert [57]. Die Mehrheit der Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs kommt für eine kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt.

Der nicht resezierbare oder metastasierte HR-positiv, HER2-negativ Brustkrebs ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein einer Expression der Hormonrezeptoren für Östrogen bzw. Progesteron und dem Fehlen einer HER2-Expression. Trotz Weiterentwicklungen in der adjuvanten Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren und Endokrin-basierten Therapien, kommt es bei bis zu 50% der HR-positiven/HER2-negativen Patient/-innen zur Entwicklung von Resistenzen gegenüber der Endokrin-basierten Therapie. Mit fortschreitender Erkrankung und dem Versagen vorangegangener Therapien besteht noch immer ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen für Patient/-innen im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Die Patient/-innen sind bereits mehrfach vortherapiert, weshalb auch weitere Behandlungsoptionen nur noch sehr begrenzt zur Verfügung stehen. Zudem leiden die Patient/-innen durch den Progress der Erkrankung unter der psychischen Belastung und den mit jeder neuen Therapie einhergehenden Nebenwirkungen. Die Therapie in dieser Therapiesituation erfolgt bisher mit systemischen Chemotherapien wie einer Monotherapie mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin, welche allerdings keine zielgerichteten Therapien darstellen und nur eine begrenzte Wirksamkeit aufweisen [54, 59-61]. Der Bedarf an einer effektiven Therapie, vor allem mit einem guten Sicherheitsprofil und ohne negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient/-innen, ist daher sehr hoch.

Mit der Zulassung von SG – einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate, ADC) – steht den Patient/-innen nun eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung. Durch die zielgerichtete Adressierung der Tumor-Mikroumgebung und der Tumorzellen durch den Antikörper Sacituzumab, erfolgt die zytotoxische Wirkung des angehängten Wirkstoffs Govitecan direkt im Tumor. SG wurde bereits am 22. November 2021 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Triple-negativem Mammakarzinom (Triple-Negative Breast Cancer, TNBC) zugelassen, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung und war damit der erste gegen das Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) gerichtete ADC [1]. Der G-BA bestätigte in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von SG beim TNBC einen erheblichen Zusatznutzen [62].

Bereits jetzt wird SG sowohl für die Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierten TNBC als auch beim HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs nach endokriner Resistenz und Vorbehandlung von der AGO empfohlen und schließt damit eine Versorgungslücke [54].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Zielpopulation von SG umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet erwachsene Patienten 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. Die Bewertung des Zusatznutzens von SG erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. Gemäß der Niederschrift vom 31. August 2021 zum Beratungsgespräch mit dem G-BA am 30. April 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-134) werden die Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der als zVT festgelegten Komparatoren durchgeführt.

Der Nutzenbewertung von SG liegt die internationale, multizentrische, offene, Phase 3-RCT Studie TROPiCS-02 zu Grunde, die einen direkten Vergleich des zbAM SG mit der zVT erlaubt. Da sowohl die Studienpopulation als auch die primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext abdeckt, kann von einer Übertragbarkeit der Daten ausgegangen werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von SG auf Basis patientenrelevanter Endpunkte dargestellt und das Ausmaß des Zusatznutzens beschrieben (siehe Tabelle 4-78).

Tabelle 4-78: Ausmaß des Zusatznutzen von SG gegenüber TPC

TROPiCS-02	SG vs. TPC^a Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Mortalität: Gesamtüberleben		
OS: ITT-Population	HR: 0,850 [0,686; 1,053]; 0,1363	Ausmaß: geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
OS: Studienpopulation	HR: 0,788 [0,652; 0,952]; 0,0133	
OS: ITT-Population (Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor ≤12 Monate)	HR: 0,708 [0,537; 0,934]; 0,0140	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben		
PFS	HR: 0,673 [0,528, 0,859]; 0,0014	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Tumoransprechen		
ORR	RR: 1,399 [0,924, 2,120]; 0,1101	Ausmaß: geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
CBR	RR: 1,402 [1,030, 1,908]; 0,0309	
DOR	HR: 0,485 [0,260, 0,906]; 0,0212	
EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS	HR: 0,724 [0,507; 1,033]; 0,0730	Zusatznutzen nicht belegt

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

TROPiCS-02	SG vs. TPC^a Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen	
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items			
Fatigue	HR: 0,672 [0,519; 0,869]; 0,0019	Ausmaß: geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Übelkeit und Erbrechen	HR: 1,256 [0,933; 1,691]; 0,1273		
Schmerzen	HR: 0,830 [0,617; 1,116]; 0,2118		
Dyspnoe	HR: 0,657 [0,479; 0,903]; 0,0086		
Schlaflosigkeit	HR: 0,672 [0,476; 0,947]; 0,0212		
Appetitlosigkeit	HR: 1,076 [0,794; 1,457]; 0,6334		
Verstopfung	HR: 1,012 [0,734; 1,396]; 0,9420		
Diarrhoe	HR: 2,408 [1,721; 3,367]; <0,0001	Ausmaß: geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus			
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 0,663 [0,499; 0,882]; 0,0041	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Körperliche Funktion	HR: 0,717 [0,531; 0,970]; 0,0289		
Rollenfunktion	HR: 0,768 [0,584; 1,010]; 0,0546		
Emotionale Funktion	HR: 0,647 [0,459; 0,912]; 0,0117		
Kognitive Funktion	HR: 1,020 [0,737; 1,411]; 0,9061		
Soziale Funktion	HR: 0,992 [0,743; 1,325]; 0,9576		
Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse^a			
Gesamtraten			
Jegliche UE	HR: 1,530 [1,243; 1,883]; <0,0001	Zusatznutzen nicht belegt	
SUE	HR: 1,424 [0,925; 2,193]; 0,1068		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR: 1,493 [1,165; 1,912]; 0,0015		
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR: 1,701 [0,639; 4,527]; 0,2816		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Neuropathie+	HR: 0,453 [0,293; 0,700]; 0,0003		
Neutropenie+	HR: 1,674 [1,296; 2,162]; <0,0001		
Jegliche unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT			
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 1,690 [1,328; 2,152]; <0,0001		
PT Anämie	HR: 1,459 [1,000; 2,129]; 0,0493		
PT Neutropenie	HR: 1,597 [1,233; 2,067]; 0,0003		

TROPiCS-02	SG vs. TPC^a Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
PT Thrombozytopenie	HR: 0,493 [0,242; 1,005]; 0,0472	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 1,949 [1,555; 2,444]; <0,0001	
PT Diarrhoe	HR: 3,077 [2,196; 4,311]; <0,0001	
PT Übelkeit	HR: 2,189 [1,611; 2,974]; <0,0001	
PT Erbrechen	HR: 1,680 [1,048; 2,693]; 0,0292	
PT Hyperglykämie	HR: 0,369 [0,138; 0,981]; 0,0379	
PT Hypokaliämie	HR: 2,644 [1,182; 5,916]; 0,0139	
PT Myalgie	HR: 0,421 [0,189; 0,940]; 0,0299	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	HR: 0,718 [0,524; 0,984]; 0,0393	
PT Periphere Neuropathie	HR: 0,364 [0,161; 0,821]; 0,0114	
PT Paraesthesie	HR: 0,358 [0,137; 0,933]; 0,0285	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR: 1,455 [1,038; 2,039]; 0,0295	
PT Epistaxis	HR: 3,737 [1,249; 11,180]; 0,0114	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	HR: 1,806 [1,355; 2,409]; <0,0001	
PT Alopezie	HR: 2,535 [1,778; 3,615]; <0,0001	
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	HR: 0,185 [0,053; 0,647]; 0,0031	
PT Pruritus	HR: 5,510 [1,906; 15,927]; 0,0004	
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT</i>		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 3,312 [1,335; 8,217]; 0,0062	
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT</i>		
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 1,485 [1,117; 1,974]; 0,0062	
PT Anämie	HR: 2,883 [1,053; 7,896]; 0,0312	
PT Neutropenie	HR: 1,436 [1,066; 1,935]; 0,0173	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 2,628 [1,319; 5,237]; 0,0043	
PT Diarrhoe	HR: 5,953 [1,759; 20,141]; 0,0011	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	HR: 0,322 [0,123; 0,842]; 0,0151	

TROPiCS-02	SG vs. TPC ^a Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR: 0,463 [0,211; 1,016]; 0,0493	
<p>a: Für OS sind die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 01.12.2022 dargestellt, für die übrigen Endpunkte die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01.07.2022.</p> <p>b: Für UE von besonderem Interesse, sowie UE getrennt nach SOC und PT werden in dieser Übersicht nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt. Für die ausführliche Darstellung, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CBR: Klinische Nutzenrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Terms; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SG: Sacituzumab govitecan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Das OS stellt aufgrund seiner objektiven Interpretierbarkeit und Definition grundsätzlich einen für die Patient/-innen relevanten Endpunkt dar, der von G-BA und IQWiG akzeptiert wird.

In der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 war das mediane OS im SG-Arm mit 14,4 Monaten länger als im TPC-Arm mit 11,2 Monaten; SG verlängerte das mediane OS im Vergleich zur TPC um fast 3 Monate. Das Risiko zu versterben, war für SG-Patient/-innen im Vergleich zu TPC-Patient/-innen um 15% reduziert. Dieser Behandlungsunterschied zugunsten SG ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,850 [0,686; 1,053]; p=0,1363).

Obwohl die Gemcitabin-Monotherapie in Deutschland keine zugelassene Therapieoption darstellt und damit gemäß Formatvorlage aus den primären Auswertungen ausgeschlossen wurde, zählen auch Patient/-innen, denen im Vergleichsarm Gemcitabin als TPC zugeteilt wurde, zur Zielpopulation von SG. In der Subgruppenanalyse nach Wahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt/die Prüffärztin vor der Randomisierung (Gemcitabin vs. nicht Gemcitabin) gab es zudem keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen in der gesamten Studienpopulation (siehe Tabelle 4-23). Die Ergebnisse der zu Gemcitabin zugeteilten Patient/-innen sind im Hinblick auf das mediane OS sowie die Effektstärke und Effektrichtung vergleichbar. Daher werden die Ergebnisse der Analysen auf der gesamten Studienpopulation für übertragbar auf die Zielpopulation erachtet. In der gesamten Studienpopulation ist der Behandlungsunterschied zugunsten von SG mit einem medianen OS von 14,5 Monaten im SG-Arm und 11,2 Monaten im TPC-Arm statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,788 [0,652; 0,952]; p=0,0133). Für Patient/-innen unter der Therapie mit SG bedeutete diese Verbesserung eine Risikoreduktion zu versterben um 21%.

Für den Endpunkt OS werden die Unterschiede der Effektstärke und Effektrichtung in den präspezifizierten Subgruppen zusätzlich unabhängig von statistisch signifikanten Interaktionstests zur Beurteilung potenzieller Effektmodifikationen betrachtet. Neben europäischen Patient/-innen, die von einer Therapie mit SG stärker profitieren als Patient/-innen aus Nordamerika, zeigt sich der signifikante Vorteil von SG besonders bei Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten. Im Zusammenhang mit den Behandlungsoptionen für vortherapierte Patient/-innen im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium wurden auch für weitere Wirkstoffe Unterschiede des Behandlungseffekts nach der Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor beobachtet [46, 47]. Ein häufiger Grund für einen nötigen Behandlungsabbruch bei einem CDK4/6-Inhibitor ist ein Progress der Tumorerkrankung. Da ein Progress einen Wechsel der Therapie – häufig auf eine Chemotherapie – mit weiteren belastenden Nebenwirkungen und der psychischen Belastung der Patient/-innen nach sich zieht und ein solcher Progress nach CDK4/6-Therapie zudem mit einer ungünstigen Prognose für die weitere Behandlung einhergeht, besteht ein besonders hoher therapeutischer Bedarf an gut wirksamen neuen Therapieoptionen. In der Subgruppenanalyse der primär nutzenbewertungsrelevanten Population nach der Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der SG-Therapie für die Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten (HR [95%-KI]: 0,708 [0,537; 0,934]; $p=0,0140$). SG verlängerte hier das mediane OS im Vergleich zur TPC um fast 4 Monate (14,4 Monate SG vs. 10,5 Monate TPC). Das Risiko zu versterben, war für Patient/-innen unter der Therapie mit SG im Vergleich zu Patient/-innen im TPC-Arm um 30% reduziert. Auch unter Berücksichtigung weiterer Cut-off-Werte für die Behandlungsdauer von 6 und 18 Monaten für eine vorangegangene Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor bestätigt sich diese Beobachtung. Der statistisch signifikante Vorteil der SG-Therapie für die Patient/-innen mit einer CDK4/6-Vortherapie < 6 Monaten lag in der Studie TROPiCS-02 im medianen OS bei 15,3 Monate für die Behandlung mit SG gegenüber 10,4 Monate für den TPC-Arm (HR [95%-KI]: 0,634 [0,432; 0,932]; $p=0,0195$). Für den Cut-off 18 Monate ist der beobachtete Effekt vergleichbar mit dem präspezifizierten Cut-off von 12 Monaten (medianes OS 14,5 Monate SG vs. 10,5 Monate TPC; HR [95%-KI]: 0,714 [0,559; 0,912]; $p=0,0067$).

Fazit Mortalität

In der Onkologie gilt das OS oft als einer der bedeutsamsten Endpunkte, auch wenn eine kurative Behandlung bei einem palliativen Erkrankungsstadium wie dem nicht resezierbaren oder metastasierten Brustkrebs nicht mehr möglich ist. Angesichts der begrenzten Lebenserwartung von Patient/-innen in dieser Therapiesituation zeigt der numerische Vorteil in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation und der statistisch signifikante Vorteil in der Studienpopulation einen patientenrelevanten Nutzen der Therapie mit SG. Für die gesamte Zielpopulation von SG ergibt sich durch diese Verlängerung der Überlebensdauer ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** im Vergleich zu TPC. Besonders profitieren Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten von der SG-Therapie. Für diese Patient/-innen ergibt sich aufgrund des deutlichen Vorteils beim Endpunkt OS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**

für SG. Diese Vorteile der Therapie mit SG sind insbesondere für diese schwer vortherapierten Patient/-innen in einem weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium und angesichts der weiteren beträchtlichen Verbesserungen der Morbidität und Lebensqualität im Vergleich zur TPC bemerkenswert.

Morbidität

Die Endpunktkategorie Morbidität ist von großer Bedeutung für die Patient/-innen, da sie verschiedene Aspekte der Krankheitserfahrung abdeckt. Dazu gehören das Hinauszögern einer Krankheitsprogression (operationalisiert als PFS), die Auswirkungen einer Therapie auf das Tumorstadium (gemessen anhand des Tumorstadiums) sowie die Linderung tumorassoziierter Symptome (erhoben anhand der patientenberichteten EQ-5D VAS und EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items). Diese Aspekte haben für die Patient/-innen in der Regel körperlich und psychosozial belastende Auswirkungen sowie schwerwiegende Nebenwirkungen.

Progressionsfreies Überleben

Das PFS misst den direkten Effekt der Behandlung auf den Krankheitsverlauf mit objektiven und quantitativen Methoden und ist ein anerkannter Endpunkt für Zulassungsbehörden und klinische Fachgesellschaften.

In der Studie TROPiCS-02 betrug die mediane Zeit bis zur Progression oder dem Tod im SG-Arm 4,7 Monate und somit 0,7 Monate länger als unter einer Behandlung mit TPC (4,0 Monate). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,673 [0,528, 0,859]; p=0,0014). Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war unter der Behandlung mit SG gegenüber TPC um 32,7% signifikant reduziert. Nach einem Jahr waren knapp 22% der SG-Patient/-innen progressionsfrei oder am Leben, während es nur knapp 8,3% der TPC-Patient/-innen waren. Die Wahrscheinlichkeit für eine Progression oder Tod war im TPC-Arm nach einem Jahr ca. viermal so hoch wie im SG-Arm. In der gesamten Studienpopulation betrug das mediane PFS 5,5 Monate im SG-Arm und 4,0 Monate im TPC-Arm. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,651 [0,524; 0,810]; p=0,0001).

Wie auch beim OS profitierten Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten noch deutlicher von einer Therapie mit SG. Das mediane PFS war im SG-Arm mit 5,6 Monaten deutlich länger als im TPC-Arm mit 3,7 Monaten. SG verlängerte hier das mediane PFS im Vergleich zur TPC um fast 2 Monate. Dieser statistisch signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,589 [0,430; 0,807]; p=0,0009) reduzierte das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben um 41%.

Unter der Voraussetzung, dass keine Verkürzung des OS vorliegt, erkennt die EMA den Endpunkt PFS per se als klinisch relevant an. Die EMA sieht vor allem die patientenrelevanten Aspekte der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und des Beginns einer Folgetherapie als bedeutend an [11]. Da für die Patient/-innen vor allem die psychische Belastung, die mit der Diagnose einer potenziell tödlichen Krankheit einhergeht, ein

patientenrelevanter Faktor ist, bedeutet eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit auch eine Verhinderung weiterer Folgetherapien, soweit diese für die stark vortherapierten Patient/-innen noch angezeigt sind. Somit können Patient/-innen mit einem längeren PFS sowohl von einer Vermeidung krankheitsbedingter Symptome, der Verhinderung von Nebenwirkungen durch Folgetherapien als auch von einem Erhalt oder gar der Verbesserung ihrer Lebensqualität profitieren, womit der Endpunkt PFS als patientenrelevant einzustufen ist. Das statistisch signifikant verlängerte PFS unter der Therapie mit SG in allen untersuchten Populationen bedeutet für die Patient/-innen eine deutliche und relevante Verbesserung aufgrund der Symptomverzögerung und der gleichzeitig gezeigten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Vor allem für Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten ergibt sich eine bedeutsame Verlängerung der progressionsfreien Zeit.

Tumoransprechen

Im palliativen Erkrankungsstadium erfolgt die Kontrolle des Tumorwachstums v. a. anhand des Tumoransprechens, welches den Effekt einer Therapie auf den Tumor darstellt. Ein Ansprechen auf die Therapie führt zur Verlängerung der Zeit bis zum Progress, Besserung oder Stabilisierung der Symptomatik und Hinauszögerung einer Verschlechterung der Symptome, was eine hohe Patientenrelevanz darstellt. Das Tumoransprechen ist ein wichtiger Parameter für die Beurteilung der Arzneimittelwirksamkeit. Für die Studie TROPiCS-02 wurden für die Bewertung des Tumoransprechens folgende Kriterien herangezogen:

Objektive Ansprechrates

Die ORR ist definiert als der Anteil der Patient/-innen, die ein CR oder PR als bestes Gesamtansprechen erreichten, das frühestens vier Wochen später durch ein BICR bestätigt wurde. In der Onkologie ist die ORR ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung [24]. Die ORR betrug in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 21% im SG- und 15% im TPC-Arm. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,399 [0,924, 2,120]; p=0,1101).

Klinische Nutzenrate

Die CBR ist definiert als der Anteil der Patient/-innen, die ein bestätigtes CR oder PR oder eine mindestens sechs Monate anhaltende SD als bestes Gesamtansprechen erreichten, das frühestens vier Wochen später durch ein BICR bestätigt wurde. Die Analyse der CBR erfolgte analog zur Analyse der ORR. Die CBR wurde durch ein BICR oder den Prüfarzt/die Prüfarztin anhand der RECIST-Kriterien bewertet, wodurch eine objektive Validierung ermöglicht wurde. In der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 lag die CBR bei Patient/-innen im SG-Arm bei 33,7% gegenüber 23,9% im TPC-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG gegenüber TPC (RR [95%-KI]: 1,402 [1,030, 1,908]; p=0,0309).

Dauer des Ansprechens

Die DOR ist definiert als die Zeit zwischen dem ersten dokumentierten CR oder PR und dem Zeitpunkt der PD oder dem Tod. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient/-innen

kann durch eine Verlängerung der Remission oder Hinauszögern einer Krankheitsprogression verbessert werden [25, 26]. Die DOR soll gemäß EMA-Empfehlung zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden und ist somit patientenrelevant [4]. Die DOR lag bei Patient/-innen im SG-Arm bei 58,1% gegenüber 62,5% im TPC-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG gegenüber TPC (HR [95%-KI]: 0,485 [0,260, 0,906]; p=0,0212).

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ist ein Instrument zur Erhebung des patientenberichteten Gesundheitszustands. Die Skala reicht von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand). Der EQ-5D wurde in der Indikation Brustkrebs validiert [27-29] und als patientenrelevant bewertet [30, 31]. In der Studie TROPiCS-02 erreichte die Verbesserung des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS keine statistische Signifikanz zwischen dem SG-Arm und dem TPC-Arm (HR [95%-KI]: 0,724 [0,507; 1,033]; p=0,0730).

EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items

Krankheitssymptome sind für Patient/-innen sowohl auf physischer als auch auf psychischer Ebene belastend. Sie führen nicht nur zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, sie beeinträchtigen die Patient/-innen auch in ihren alltäglichen Tätigkeiten und beeinflussen damit auch die Lebensqualität. Der EORTC-QLQ-C30 ermöglicht die Bewertung der momentanen Symptomatik und Lebensqualität anhand der Einschätzungen durch die Patient/-innen selbst, wodurch eine unmittelbare Patientenrelevanz der Erhebungen gegeben ist. Auch vom G-BA wurde der EORTC-QLQ-C30 bereits in zahlreichen anderen Verfahren in vergleichbaren Anwendungsgebieten als valider und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt [37-39].

In der Studie TROPiCS-02 zeigt sich für die EORTC-QLQ-C30 in der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen/-items Fatigue (HR [95%-KI]: 0,672 [0,519; 0,869]; p=0,0019), Dyspnoe (HR [95%-KI]: 0,657 [0,479; 0,903]; p=0,0086) und Schlaflosigkeit (HR [95%-KI]: 0,672 [0,476; 0,947]; p=0,0212) statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von SG.

Fatigue ist eine bei bis zu 90% aller Krebspatient/-innen vorkommende völlige Erschöpfung, die sowohl körperliche, emotionale und geistige Beeinträchtigungen hervorrufen kann. Sie ist für die Patient/-innen eine der größten Belastungen neben den tumorassoziierten Symptomen selbst. Da sich die Fatigue auch nicht durch Schlaf oder Erholungsphasen ausgleichen lässt, erschwert sie den Patient/-innen zusätzlich die Bewältigung ihrer alltäglichen Tätigkeiten und hat gleichzeitig einen starken Einfluss auf ihr berufliches und gesellschaftliches Leben, was wiederum eine negative Auswirkung auf die Lebensqualität hat [63].

Dyspnoe (Atemnot) ist ein häufiges Symptom bei Krebspatienten und ist mit einer deutlichen Verschlechterung der körperlichen Funktion, der emotionalen Gesundheit und der Lebensqualität insgesamt verbunden [64]. Zum einen können die Patient/-innen Schwierigkeiten haben, alltägliche Aufgaben wie gehen oder Treppensteigen zu bewältigen, was zu Einschränkungen der körperlichen Aktivität und der Mobilität führen kann. Dies

wiederum kann zu einem Verlust der Unabhängigkeit und der Fähigkeit am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen, führen. Zum anderen kann Dyspnoe auch psychosoziale Auswirkungen haben, da Atembeschwerden mit Angstzuständen, Depressionen und Schlafstörungen bei Krebspatient/-innen in Verbindung gebracht werden [64]. Die ständige Belastung durch das Gefühl der Atemnot kann zu einer erheblichen Beeinträchtigung des psychischen Wohlbefindens führen und die Lebensqualität insgesamt deutlich reduzieren.

Auch eine anhaltende Schlaflosigkeit kann erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität haben. Der mit einer Schlaflosigkeit einhergehende Schlafmangel kann die körperliche Erholung beeinträchtigen, die Schmerzwahrnehmung verstärken und das Immunsystem schwächen. Darüber hinaus können Schlafstörungen zu einer Verschlechterung der Stimmung und der emotionalen Gesundheit führen, was sich negativ auf die psychosoziale Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität auswirkt [65, 66].

Eine Verringerung der Zeit bis zur Verschlechterung einer Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit hat damit einen großen Einfluss auf die Patient/-innen und bedeutet mit dem statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit SG sowohl eine relevante Reduktion der Symptome als auch eine bedeutende Verbesserung ihrer Lebensqualität.

Einzig in dem Einzelitem zum Symptom Diarrhoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 2,408 [1,721; 3,367]; $p < 0,0001$). Die Diarrhoe ist eine mit der SG-Therapie assoziierte Nebenwirkung, die sowohl reversibel ist als auch bekannt und für erfahrene Ärzte/Ärztinnen gut beherrschbar ist (siehe Verträglichkeit).

In den weiteren Symptomskalen und -items Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitlosigkeit und Verstopfung ergeben sich keine Vor- oder Nachteile für die Therapie mit SG.

Fazit Morbidität

Bei unheilbaren und tödlichen Erkrankungen wie dem nicht resezierbaren oder metastasierten Brustkrebs besteht das Ziel einer palliativen Therapie darin, eine möglichst lange körperliche Leistungsfähigkeit bei guter Lebensqualität aufrechtzuerhalten und tumorbedingte Beschwerden zu lindern. Diese Therapieziele können aber nur erreicht werden, wenn der Tumor durch die Therapie möglichst lange unter Kontrolle gehalten wird.

Die Angst vor einem Fortschreiten der Krankheit ist für Patient/-innen besonders belastend und stellt daher einen wichtigen und patientenrelevanten Faktor dar. Eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit trägt zur Erhaltung der Lebensqualität bei und vermeidet krankheitsbedingte Symptome. Die statistisch signifikante Verlängerung des PFS unter der Therapie mit SG zeigt eine klare und patientenrelevante Verbesserung, indem sie das Auftreten und die Zunahme von Symptomen verzögert und schwere Nebenwirkungen durch Folgetherapien verhindert, während gleichzeitig die Lebensqualität erhalten bleibt. Dies spiegelt sich auch in einer beträchtlichen Verbesserung der von Patient/-innen berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Damit ergibt sich beim Endpunkt PFS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit SG gegenüber TPC, der

sich durch die Verzögerung der Krankheitsprogression und der damit assoziierten schwerwiegenden Symptome begründen lässt.

Beim Endpunkt Tumoransprechen wird ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet, der sich aufgrund der Vermeidung der tumorassoziierten Symptome ergibt.

Für die EQ-5D VAS liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem SG-Arm und dem TPC-Arm vor und der **Zusatznutzen** kann **nicht belegt** werden.

Für die EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit werden statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von SG sowie ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bei der Diarrhoe zuungunsten von SG gezeigt. Daraus wird für alle EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items außer Diarrhoe ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet, da die Symptomatik einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient/-innen hat und durch die Vorteile von SG bei der Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit die Lebensqualität der Patient/-innen erhalten bleibt. Beim Symptomitem Diarrhoe wird ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen** abgeleitet. Es ist bei einer Behandlung mit SG bereits bekannt, gut behandelbar bzw. durch rechtzeitige Intervention verhinderbar und hat keine Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient/-innen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt der Lebensqualität ist in der palliativen Therapiesituation eines der primären Therapieziele und stellt einen von IQWiG und G-BA akzeptierten patientenrelevanten Endpunkt dar [3, 34]. Da die Krankheit unheilbar ist und tödlich verläuft, möchten die Patient/-innen ihre noch verbleibende Zeit unter Erhalt ihrer Lebensqualität, der Leistungsfähigkeit und mit möglichst geringen Beschwerden verbringen.

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst neben der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und die sozialen Beziehungen der Patient/-innen und wurde anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) des patientenberichteten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

In der Studie TROPiCS-02 zeigte sich für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von SG (HR [95%-KI]: 0,663 [0,499; 0,882]; p=0,0041). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung lag im SG-Arm bei 4,9 Monaten und bei 2,6 Monaten im TPC-Arm und verlängerte diese Zeit damit um 2,3 Monate. Dieser Vorteil von SG gegenüber TPC lässt sich auch in der Subgruppe der Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten beobachten. Bei dieser Subgruppe ist im SG-Arm der positive Behandlungseffekt bezüglich des globalen Gesundheitsstatus im Median mit 5,6 Monaten länger als im TPC-Arm mit 2,9 Monaten, was einer Verbesserung von 2,7 Monaten entspricht. Dieser Behandlungsunterschied zugunsten SG ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,560 [0,381; 0,824]; p=0,560). Dieser Vorteil bei der

Beurteilung des globalen Gesundheitszustandes als Gesamtbetrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutet für die Patient/-innen im SG-Arm bereits eine deutliche und bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität.

Zusätzlich lagen auch hinsichtlich der Funktionsskalen körperliche Funktion (HR [95%-KI]: 0,717 [0,531; 0,970]; p=0,0289) und emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,647 [0,459; 0,912]; p=0,0117) statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von SG vor.

Die Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC-QLQ-C30 misst die körperliche Leistungsfähigkeit und das allgemeine körperliche Wohlbefinden von Krebspatient/-innen. Sie erfasst die Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen, wie zum Beispiel körperliche Anstrengungen, das Treppensteigen, das Gehen oder die Selbstversorgung. Die positive Veränderung in der Zeit bis zur Verschlechterung für Patient/-innen im SG-Arm kann damit dazu beitragen, dass die Patient/-innen in der Lage sind, ihre täglichen Aktivitäten besser zu bewältigen, ihre Mobilität zu verbessern und ihre Selbstständigkeit wiederzuerlangen. Dies kann zu einer verbesserten Lebensqualität führen, da die Patient/-innen weniger eingeschränkt sind und in der Lage sind, ein aktiveres und erfüllteres Leben zu führen.

Die Funktionsskala emotionale Funktion misst das emotionale Wohlbefinden und die Fähigkeit der Patient/-innen, ihre Gefühle und Stimmungen im Zusammenhang mit ihrer Krebserkrankung zu bewältigen. Eine Verbesserung in dieser Funktionsskala deutet darauf hin, dass sich die emotionalen Zustände, wie Angst, Depression und Verzweiflung, für die Patient/-innen verbessert haben. Der gezeigte relevante Vorteil in der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion kann damit zu einer besseren Bewältigung der Behandlung und einer erhöhten Lebensqualität führen.

Für die weiteren Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion, kognitive sowie soziale Funktion) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem SG- und TPC-Arm.

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs leiden unter der Krankheit, den Symptomen der Therapie sowie Vortherapien, sowie Ängsten bezüglich ihrer Existenz, Familie und Freunde, Finanzen und Arbeit, was zusätzlich zu der physischen Belastung eine starke psychische Belastung darstellt. Das Ziel einer palliativen Therapie ist die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität. Anhand der Ergebnisse der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus für die primär nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation sowie die Subgruppe der Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten zeigt sich, dass durch die Behandlung mit SG eine bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber TPC im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität erreicht werden kann. Der signifikante Vorteil beim globalen Gesundheitszustand führt zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität für die Patient/-innen im SG-Arm. Der Vorteil bei der Funktionsskala körperliche Funktion zeigt zudem, dass Patient/-innen im SG-Arm keine körperlichen Einschränkungen haben, ihren

alltäglichen Aufgaben nachzukommen. Auch der Vorteil von SG in der Funktionsskala emotionale Funktion zeigt die Verbesserung der Lebensqualität und dass die seelische Anspannung, Ängste und depressive oder irritable Gemütszustände der Patient/-innen im SG- Arm besser sind als im TPC-Arm. Die Verbesserung des emotionalen und körperlichen Zustandes und vor allem des globalen Gesundheitsstatus geben den Patient/-innen Kraft und Lebensfreude für die verbleibende Lebenszeit und besitzen somit eine sehr große Patientenrelevanz. In Anbetracht der geringen Lebenserwartung der Patient/-innen in dem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium mit vielfachen Vortherapien ist der Wirksamkeitsvorteil von SG in Kombination mit der deutlichen Verbesserung der Lebensqualität besonders hervorzuheben. Diese Patient/-innen sind durch die zuvor eingesetzten Therapien in der Regel bereits stark geschwächt. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist in dieser Situation zwar anzustreben, kann aber von Standardtherapien nicht geleistet werden. Für SG ergibt sich daher für die Endpunktkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In der Studie TROPiCS-02 konnten sowohl negative als auch positive Effekte durch SG im Vergleich zur TPC hinsichtlich UE beobachtet werden. Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Verträglichkeit erfolgt daher unter Berücksichtigung und Abwägung aller Ergebnisse zu Gesamtraten der UE, UE von besonderem Interesse (jeglichen Schweregrads, SUE, schwere UE) und UE getrennt nach SOC und PT.

Mindestens ein UE trat bei nahezu allen Patient/-innen auf, wobei sich in der Zeit bis zum ersten UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG zeigte (HR [95%-KI]: 1,530 [1,243; 1,883]; $p < 0,0001$). Daneben zeigte sich hinsichtlich der Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG (HR [95%-KI]: 1,493 [1,165; 1,912]; $p = 0,0015$). Für die Gesamtrate der SUE und Therapieabbrüche oder Tod aufgrund von UE besteht kein Unterschied zwischen den Behandlungen.

Aufgrund des bekannten Sicherheitsprofils von Irinotecan [67], dessen aktiver Metabolit SN-38 den zytotoxischen Wirkstoff von SG darstellt, sind insbesondere das vermehrte Auftreten von Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen sowie Neutropenie unter der Behandlung mit SG zu erwarten. Dementsprechend zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von SG für UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und im Speziellen für UE mit den PT Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen. Auch für schwerwiegende und schwere UE aus der SOC Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und schwere UE mit dem PT Diarrhoe lagen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von SG vor. Der Großteil der UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts war dennoch von mildem bis moderatem Schweregrad (92,5%); schwerwiegende UE traten bei 10,4% im SG-Arm auf und schwere UE bei 15,4% der SG-Patient/-innen. Auch schwere UE mit den PT Diarrhoe (9,5%) traten unter der Behandlung mit SG nur selten auf. Diese Ergebnisse sind konsistent mit dem EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Diarrhoe.

Gastrointestinale Komplikationen wie die Diarrhoe treten häufig bei Patient/-innen mit onkologischen Erkrankungen auf. Sie können sowohl eine Komplikation der Grunderkrankung darstellen, durch Infektionen hervorgerufen werden, als auch eine mit einer antineoplastischen Therapie einhergehende Nebenwirkung darstellen [68]. Bei der Behandlung der Therapie-assoziierten, nicht-infektiösen Diarrhoe stehen verschiedene Maßnahmen zur Prophylaxe und zur Therapie zur Auswahl. Bei der Therapie-bedingten Diarrhoe ist die Gabe von Loperamid die Therapie der Wahl [68]. Die Diarrhoe ist ein für das Sicherheitsprofil von SG bekanntes UE, weshalb in der Fachinformation die Einnahme von Loperamid mit Auftreten der Diarrhoe empfohlen wird. Als weitere unterstützende Maßnahmen kann zudem eine Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten erfolgen, um bei stärkerer Diarrhoe den Verlust von Wasser und Elektrolyten entgegenzuwirken [1]. Dieses bekannte UE kann somit bereits frühzeitig erkannt und dementsprechend schnell therapiert werden. Generell betrug bei der Therapie mit SG die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhoe nach Beginn des ersten Behandlungszyklus im Median 13 Tage. Die mediane Dauer der Diarrhoe betrug 8 Tage [1]. Obwohl eine Diarrhoe bei einem Großteil der Patient/-innen in der Studie TROPiCS-02 auftrat, brach keiner der Patient/-innen die Therapie mit SG aufgrund einer Diarrhoe ab. Während zwei Patient/-innen die Therapie aufgrund einer Neutropenie abbrechen, sowie drei Patient/-innen aufgrund anderer gastrointestinalen Erkrankungen (Abdominalschmerz, Kolitis, neutropenische Kolitis), war das Risiko eines UE, welches zum Therapieabbruch führte, dennoch vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Dies spricht dafür, dass die im Rahmen der SG-Therapie aufgetretenen Fälle von Diarrhoe keinen komplizierten Verlauf aufwiesen, nur eine kurze Zeit anhielten, keine Komplikationen oder irreversible Toxizitäten verursachten und daher nicht zu häufigeren Therapieabbrüchen führten.

Weiterhin zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG für UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, welcher sich auch in den statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zuungunsten von SG hinsichtlich der PT Neutropenie sowie Anämie widerspiegelte. Auch für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und schwere UE mit dem PT Neutropenie sowie Anämie lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG vor. Für die UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems hinsichtlich der PT Thrombozytopenie liegt dagegen ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG vor.

Unter einer Neutropenie versteht man eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten. In leichten Fällen ist dieser Laborparameter nicht zwingend von den Patient/-innen spürbar. In schweren Fällen ist jedoch die Gefahr von Infektionen erhöht. Schwere Infektionen können wiederum die Leistungsfähigkeit und damit die Lebensqualität der Patient/-innen vermindern. Es waren jedoch keine mit Infektionen assoziierten SOC oder PT zwischen den Behandlungsarmen SG und TPC signifikant unterschiedlich. Zudem ergab die Untersuchung des patientenberichteten Lebensqualitätsfragebogens eine Verbesserung der Lebensqualität für Patient/-innen im SG-Arm. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die in der Studie TROPiCS-02 aufgetretenen Neutropenie-Fälle keinen Einfluss auf das Wohlbefinden der Patient/-innen und damit der Lebensqualität hatten. Weiterhin ergab die Subgruppenanalyse des

Endpunkts unerwünschte Ereignisse nach Region eine signifikante Interaktion. Sowohl bei UE von besonderem Interesse bezüglich Neutropenie jeglichen Schweregrades als auch bei schweren UE nach SOC und PT ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG in der Region Nordamerika. Für Patient/-innen in Europa, die damit dem Versorgungskontext in Deutschland besser entsprechen, war dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Auch eine Anämie ist nicht unbedingt ein durch die Patient/-innen spürbares UE. Es können bei schwereren Fällen jedoch verschiedene Beschwerden wie Müdigkeit, Fatigue, verminderte muskuläre und kognitive Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Schwächegefühl, Depression, Kopfschmerzen, Schwindel oder Herzrasen auftreten [69]. Für Patient/-innen unter Therapie mit SG bestand jedoch sogar ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Zeit bis zur Verschlechterung einer Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Somit ist davon auszugehen, dass die aufgetretenen UE die Patient/-innen insgesamt nicht beeinflussen und damit keinen Einfluss auf die Lebensqualität haben.

Für UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und darunter UE mit den PT Alopezie und Pruritus besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von SG. Die aufgetretenen UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes waren jedoch nahezu alle von milder bis moderater Schwere. Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von SG zeigen sich hier für UE mit dem PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Das Hand-Fuß-Syndrom führt zu schmerzhaften Veränderungen der Haut an mechanisch beanspruchten Stellen. Je nach Schweregrad kann das Bewältigen alltäglicher Aufgaben (wie z. B Anziehen oder Hausarbeit) stark beeinträchtigt (bereits bei Grad 2) oder teilweise sogar unmöglich werden (Grad 3).

Zwar konnte bei der UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für die PT Epistaxis ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG beobachtet werden. Jedoch zeigte die SUE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums einen statistisch signifikanten Vorteil für SG. Dieser Endpunkt ist direkt patientenrelevant, da beim metastasierten Brustkrebs auch Metastasen in der Lunge auftreten können, die Beschwerden bei der Atmung und Lungenfunktion hervorrufen können. Eine Verbesserung in dieser SOC ermöglicht den Patient/-innen eine bessere körperliche Aktivität, ein gesteigertes Wohlbefinden und eine höhere Lebensqualität. Alle unter der Behandlung mit SG aufgetretenen Ereignisse wie die PT Epistaxis hatten keine Beeinträchtigung der üblichen Funktionen der Patient/-innen zur Folge.

Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von SG hinsichtlich der Neuropathie (UE von besonderem Interesse), der insbesondere auch für UE mit den PT Periphere Neuropathie sowie Paraesthesie besteht. Neuropathien sind charakteristisch für das Sicherheitsprofil des im TPC-Arm eingesetzten Wirkstoffs Eribulin [61]. Bei einer peripheren Neuropathie kommt es zu neurotoxischen Nebenwirkungen am peripheren Nervensystem mit Missempfindungen, Taubheitsgefühlen, Muskelkrämpfen oder Schmerzen, typischerweise an den Fingerspitzen und Zehen beginnend

[69]. Dadurch kann es zu einer Störung der Feinmotorik kommen, aber auch zu psychischen Problemen wie Depressionen oder Angstzuständen führen. Dass solche Ereignisse unter der Behandlung mit SG nur in sehr seltenen Fällen auftreten, stellt somit eine gegenüber der zVT therapeutische Verbesserung für Patient/-innen im Anwendungsgebiet dar.

Weitere statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von SG zeigen sich für die UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, darunter UE mit dem PT Myalgie. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von SG bestehen für UE mit dem PT Hypokaliämie. Diesem steht jedoch ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SG für die UE mit der PT Hyperglykämie gegenüber.

Fazit Verträglichkeit

Für UE zeigen sich für die Behandlung mit SG im Vergleich zur TPC statistisch signifikante Vor- wie auch Nachteile. In der Regel waren die aufgetretenen UE bereits bekannt, gut behandelbar und mit den im Protokoll festgelegten Routinemaßnahmen reversibel. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von SG gut charakterisierbar. Für die aufgrund des Wirkmechanismus von SG erwartungsgemäß häufiger berichteten UE Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Neutropenie sind etablierte prophylaktische Maßnahmen und Behandlungsstrategien vorhanden. Um das Risiko für das Auftreten solcher Ereignisse zu minimieren, sind in der Fachinformation entsprechende Warnhinweise sowie Empfehlungen zu Prämedikationen und Dosisreduktionen gegeben [1]. Insbesondere sind diese UE in der Regel gut therapierbar und reversibel und haben bei den Patient/-innen nicht zu einer Verminderung der Lebensqualität oder zu einer erhöhten Rate an Therapieabbrüchen geführt.

Für die Endpunktkategorie **Verträglichkeit** lässt sich in der Gesamtabwägung ein vergleichbares Bild hinsichtlich der unter Behandlungen mit SG und der TPC aufgetretenen UE feststellen. Ein **Zusatznutzen** ist somit **nicht belegt**.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Bei der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von SG ist auch der hohe therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet von Relevanz. Ist die Prognose für Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs mangels effektiver Therapien ohnehin extrem schlecht, stehen für die Patient/-innen in der Zielpopulation, die zuvor eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, nur noch wenige Therapien mit begrenzter Wirksamkeit zur Verfügung.

Angesichts der relativ kurzen Lebenserwartung von Patient/-innen in dieser Therapiesituation zeigt der numerische Vorteil in der primär nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation und der statistisch signifikante Vorteil in der Studienpopulation beim OS einen relevanten Nutzen der Therapie mit SG. Dies zeigt sich vor allem in der Subgruppe der Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von SG.

Zudem konnte unter der Behandlung mit SG nicht nur eine gegenüber TPC signifikante Verlängerung des PFS, sondern auch Vorteile im Tumoransprechen erzielt werden. Die mediane Zeit bis zur Progression oder dem Tod im SG-Arm betrug 4,7 Monate und damit 0,7 Monate mehr als unter einer Behandlung mit TPC (4,0 Monate). Es liegen außerdem Vorteile bei der CBR sowie bei der DOR vor.

Für die Symptomskalen/-items des EORTC-QLQ-C30 zeigen sich überwiegend statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit SG, vor allem bei Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit. Einen Behandlungsunterschied zuungunsten von SG zeigt sich einzig für das Symptomitem Diarrhoe, was ein für SG bekanntes UE ist, welches in der Regel gut behandelbar und durch rechtzeitige Intervention auch verhinderbar ist.

Besonders hervorzugeben sind die anhand des EORTC-QLQ-C30 gezeigten großen Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der TPC. Demnach berichteten die Patient/-innen unter der Behandlung mit SG eine im Vergleich zur TPC statistisch signifikante bessere körperliche sowie emotionale Funktion. Vor allem der globale Gesundheitsstatus zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil und unterstreicht die Bedeutung von SG im vorliegenden Therapiegebiet bezüglich der Lebensqualität.

Hinsichtlich der UE wurden sowohl negative als auch positive Effekte durch SG im Vergleich zur TPC beobachtet. Das Sicherheitsprofil von SG ist insgesamt gut charakterisierbar. Der Großteil der UE war von milder bis moderater Schwere. Für die häufiger berichteten UE Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen sowie Neutropenie sind etablierte prophylaktische Maßnahmen und Behandlungsstrategien vorhanden. Zudem enthält die Fachinformation Empfehlungen zu Prämedikation, Dosisreduktion und entsprechende Warnhinweise. Die beobachteten UE waren in der Regel gut therapierbar; nur 7% der Patient/-innen brachen die Therapie aufgrund von UE ab. Therapieabbrüche aufgrund von Neutropenie oder Diarrhoe wurden nicht bzw. nur bei 2 Fällen berichtet. Dagegen liegen Vorteile bei der SOC Erkrankungen des Nervensystems, mit dem PT Periphere Neuropathie, aber auch dem Hand-Fuß-Syndrom vor. Damit gleichen sich die Vor- und Nachteile in der Verträglichkeit aus.

In der Gesamtschau zeigt sich für SG gegenüber TPC vor allem eine bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einem signifikanten Überlebensvorteil für die gesamte Studienpopulation, der noch deutlicher für Patient/-innen mit einer Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor von ≤ 12 Monaten war. Zudem zeigte sich eine deutliche Verlängerung des PFS und eine Verbesserung des Tumoransprechens und der Symptomatik bei einem gleichzeitig gut charakterisierten und beherrschbaren Sicherheitsprofil. Für das zbAM SG liegt somit eine gegenüber TPC bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, weshalb **ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet wird.

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

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

Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten 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	Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2023.
2. 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.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 15. Dezember 2022. In Kraft getreten am 7. April 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]
4. 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: 20.01.2023]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 80 - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie – Rapid Report. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=185856. [Zugriff am: 20.01.2023]
6. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018.[1-16 pp.]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 20.01.2023]

7. 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.
8. 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/view. [Zugriff am: 13.04.2023]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Ribociclib. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-307.pdf. [Zugriff am: 20.01.2023]
10. 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: 05.04.2023]
11. 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: 20.01.2023]
12. Bleß H-H, Muth M. Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien – Vorschläge zur Vermeidung von Versorgungsrisiken in der Onkologie am Beispiel von Brustkrebserkrankungen der Frau. 2017.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 2017.
14. 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: 13.04.2023]
15. 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: 23.05.2023]
16. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British journal of cancer*. 2004;91(3):504-11.
17. Dinkel A, Herschbach P. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors. *Recent Results Cancer Res*. 2018;210:13-33.

18. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2009;18(12):1273-80.
19. Müller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:154-60.
20. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1090-8.
21. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. 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;9:46.
22. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health economics review*. 2014;4(1):1-8.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2023]
24. Aykan NF, Özatlı T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol*. 2020;11(2):53-73.
25. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):714-24.
26. Huang B, Tian L, Talukder E, Rothenberg M, Kim DH, Wei LJ. Evaluating Treatment Effect Based on Duration of Response for a Comparative Oncology Study. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):874-6.
27. Hao Y, Wolfram V, Cook J. A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:293-303.
28. Ghislain I, Zikos E, Coens C, Quinten C, Balta V, Tryfonidis K, et al. Health-related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer: methodological and clinical issues in randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):e294-e304.
29. Kim EJ, Ko SK, Kang HY. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 to the generic EQ-5D in metastatic breast cancer patients. *Qual Life Res*. 2012;21(7):1193-203.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7817/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]
32. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 15.07.2021]
33. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365-76.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 23. August 2021. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 18.07.2023]
35. Mierzynska J, Taye M, Pe M, Coens C, Martinelli F, Pogoda K, et al. Reference values for the EORTC QLQ-C30 in early and metastatic breast cancer. European Journal of Cancer. 2020;125:69-82.
36. McLachlan S-A, Devins G, Goodwin P. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients. European Journal of Cancer. 1998;34(4):510-7.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7053/2020-11-20_AM-RL-XII_Talazoparib_D-545_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.03.2023]
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom; HER2-negativ) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6287/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-459-TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2023]
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2023]
40. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
41. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European

- Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. J Clin Oncol. 2011;29(1):89-96.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Fragen pharmazeutischer Unternehmen. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-der-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-des-iqwig-am-5-november-2020-derzeit-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden>. [Zugriff am: 18.07.2023]
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG im Dialog 2021: Methodische Aspekte bei der Analyse von Daten zur Lebensqualität in Nutzenbewertungen. 2021. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/veranstaltungen/2021_iqwig_im_dialog_christoph_schuermann.pdf. [Zugriff am: 20.01.2023]
44. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J Natl Cancer Inst. 2014;106(9).
45. Hagelstein V, Ortlund I, Wilmer A, Mitchell SA, Jaehde U. Validation of the German patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE™). Ann Oncol. 2016;27(12):2294-9.
46. Bardia A, Bidard FC, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. GS3-01 EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer: Updated results by duration of prior CDK4/6i in metastatic setting. Presented at SABCS 2022 December 6-10, 2022 Abstract GS3-01. 2022.
47. Mittal A, Molto Valiente C, Tamimi F, Schlam I, Sammons S, Tolaney SM, et al. Filling the Gap after CDK4/6 Inhibitors: Novel Endocrine and Biologic Treatment Options for Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. Cancers (Basel). 2023;15(7).
48. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(29):3365-76.
49. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. Future Oncol. 2020;16(12):705-15.
50. ClinicalTrials.gov. NCT03901339 – Study of Sacituzumab Govitecan-hziy Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer (TROPiCS-02). 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901339>. [Zugriff am: 18.07.2023]
51. EU-CTR. 2018-004201-33 – Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in subjects with Hormonal Receptor-Positive (HR+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) who have failed at least two prior chemotherapy regimens. 2019. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004201-33>. [Zugriff am: 18.07.2023]
52. ICTRP. NCT03901339 – Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Subjects With Hormonal Receptor-Positive (HR+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative

- Metastatic Breast Cancer (MBC) Who Have Failed at Least Two Prior Chemotherapy Regimens. 2022. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03901339>. [Zugriff am: 18.07.2023]
53. Gilead Sciences Inc. Interim 2 Clinical Study Report, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in subjects with Hormonal Receptor-Positive (HR+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) who have failed at least two prior chemotherapy regimens. 2022.
54. 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_Gesamtdat.pdf. [Zugriff am: 23.05.2023]
55. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Breast Cancer. Version 4.2023. 2023.
56. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. *The Breast*. 2017;34:122-30.
57. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021.
58. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Erstergebnisse des Mikrozensus 2021-Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen, Stand 13. Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>. [Zugriff am: 12.03.2023]
59. AxioNovo GmbH. Fachinformation Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019.
60. Hexal AG. Fachinformation Capecitabin Hexal[®] Filmtabletten 150/500 mg. Stand: Februar 2021.
61. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN[®] 0,44 mg/ml Injektionslösung (Eribulin). Stand: November 2022.
62. 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) Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mindestens 2 Vortherapien). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5437/2022-05-19_AM-RL-XII_Sacituzumab%20Govitecan_D-750_BAnz.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]
63. ONKO Internetportal. Fatigue bei Krebs. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/fatigue-bei-krebs.html>. [Zugriff am: 23.05.2023]
64. Damani A, Ghoshal A, Salins N, Deodhar J, Muckaden M. Prevalence and Intensity of Dyspnea in Advanced Cancer and its Impact on Quality of Life. *Indian J Palliat Care*. 2018;24(1):44-50.
65. Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med*. 2002;54(9):1309-21.

66. Palesh O, Peppone L, Innominato PF, Janeloins M, Jeong M, Sprod L, et al. Prevalence, putative mechanisms, and current management of sleep problems during chemotherapy for cancer. *Nat Sci Sleep*. 2012;4:151-62.
67. onkovis GmbH. Irinotecan onkovis 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023.
68. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gastrointestinale Komplikationen (Schwerpunkt: Diarrhoe und Colitis) bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. Stand: Juni 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-komplikationen-schwerpunkt-diarrhoe-und-colitis-bei-patienten-mit-haematologischen-und-onkologischen-erkrankungen/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 23.05.2023]
69. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.3 – Februar 2020, AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf. [Zugriff am: 23.05.2023]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 June 30	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 June 30	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp sacituzumab govitecan/ or exp sacituzumab/	923
2	(Sacituzumab Govitecan or Sacituzumab* or Govitecan* or sacituzumab govitecan-hziy).mp.	997
3	trodelvy*.mp.	104
4	(IMMU-132 or IMMU132).mp.	196
5	1491917-83-9.rn	817
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1017
7	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2286218
8	6 and 7	150

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to June 29, 2023	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2023	
Zeitsegment	1946 to June 29, 2023	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Sacituzumab Govitecan or Sacituzumab* or Govitecan* or sacituzumab govitecan-hziy).mp.	249
2	trodelvy*.mp.	19
3	(IMMU-132 or IMMU132).mp.	41
4	1 or 2 or 3	257
5	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1133492
6	4 and 5	21

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2023	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2023	
Zeitsegment	May 2023	
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Sacituzumab Govitecan or Sacituzumab* or Govitecan* or sacituzumab govitecan-hziy).mp.	106
2	trodelvy*.mp.	7
3	(IMMU-132 or IMMU132).mp.	29
4	hRS7-SN38.mp	2
5	1491917-83-9.mp	3
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	107

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	03.07.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	Sacituzumab Govitecan-hziy OR Sacituzumab Govitecan OR trodelvy OR IMMU-132 OR hRS7-SN38
	Other terms	
Treffer	68	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.07.2023
Suchstrategie	Sacituzumab Govitecan OR IMMU-132 OR hRS7-SN38 OR 1491917-83-9
Treffer	20

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.07.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Sacituzumab Govitecan OR IMMU-132 OR hRS7-SN38 OR 1491917-83-9
Treffer	70

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde kein Volltext gesichtet, der ausgeschlossen wurde.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	68	67 (Nr. 1 – 67)	1
EU-CTR	20	19 (Nr. 68 – 86)	1
ICTRP	70	69 (Nr. 87 – 155)	1
Summe	158	155	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01631552	A Phase I/II Study of IMMU-132 (hRS7-SN38 Antibody Drug Conjugate) in Patients With Epithelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01631552	A5 anderer Studientyp
2.	NCT02161679	Randomized Phase II Study of IMMU-132 Alone or in Combination With Carboplatin in Patients With Relapsed/Refractory Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02161679	A1 andere Population
3.	NCT02574455	An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician Choice in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02574455	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT03337698	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus-Lung). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337698	A1 andere Population
5.	NCT03424005	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Treatment Combinations In Patients With Metastatic Breast Cancer (Morpheus-panBC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03424005	A1 andere Population
6.	NCT03547973	A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Unresectable Locally Advanced/Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03547973	A1 andere Population
7.	NCT03725761	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of IMMU-132 (Sacituzumab Govitecan) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed on Second Generation AR-Directed Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03725761	A1 andere Population
8.	NCT03869190	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatments and Combinations in Patients With Urothelial Carcinoma (MORPHEUS-UC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03869190	A1 andere Population
9.	NCT03964727	A Phase 2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Subjects With Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03964727	A5 anderer Studientyp
10.	NCT03971409	Innovative Combination Immunotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC): A Multicenter, Multi-Arm Translational Breast Cancer Research Consortium Study. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03971409	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	NCT03992131	SEASTAR: A Phase 1b/2, Open-label, Parallel Arm Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Oral Rucaparib in Combination With Other Anticancer Agents in Patients With a Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03992131	A5 anderer Studientyp
12.	NCT03995706	A Phase 0, Investigator Initiated Study to Determine the Bioavailability of Sacituzumab Govitecan in Breast Brain Metastasis and Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03995706	A1 andere Population
13.	NCT04039230	Phase 1b/2 Study to Evaluate Antibody-Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan in Combination With PARP Inhibitor Talazoparib in Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04039230	A5 anderer Studientyp
14.	NCT04230109	A Phase 2 Study of Response-guided Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Patients With Localized Triple-Negative Breast Cancer (NeoSTAR). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04230109	A5 anderer Studientyp
15.	NCT04251416	A Phase II Evaluation of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody-drug Conjugate, in Patients With Persistent or Recurrent Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04251416	A5 anderer Studientyp
16.	NCT04319198	Open-label Rollover Study to Evaluate Long-Term Safety in Subjects With Metastatic Solid Tumors That Are Benefiting From Continuation of Therapy With Sacituzumab Govitecan. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04319198	A5 anderer Studientyp
17.	NCT04320693	Expanded Access for IMMU-132. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320693	A1 andere Population
18.	NCT04381832	A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Platform Study Evaluating the Efficacy and Safety of AB928-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04381832	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19.	NCT04434040	A Single Arm Phase 2 Trial of Atezolizumab With Sacituzumab Govitecan to Prevent Recurrence in Triple Negative Breast Cancer (ASPRIA). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04434040	A5 anderer Studientyp
20.	NCT04448886	Saci-IO HR+: Randomized Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With or Without Pembrolizumab in Hormone Receptor-positive (HR+) / HER2- Metastatic Breast Cancer (MBC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04448886	A3 andere Vergleichstherapie
21.	NCT04454437	A Phase IIb, Single Arm, Multicenter Trial of Sacituzumab Govitecan in Chinese Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04454437	A1 andere Population
22.	NCT04468061	Saci-IO TNBC: Randomized Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With or Without Pembrolizumab in PD-L1-negative Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04468061	A1 andere Population
23.	NCT04527991	A Randomized Open-Label Phase III Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Unresectable Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04527991	A1 andere Population
24.	NCT04559230	A Phase II, Multicenter, Prospective Study of Sacituzumab Govitecan in Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04559230	A1 andere Population
25.	NCT04595565	Phase III Postneoadjuvant Study Evaluating Sacituzumab Govitecan, an Antibody Drug Conjugate in Primary HER2-negative Breast Cancer Patients With High Relapse Risk After Standard Neoadjuvant Treatment - SASCIA. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04595565	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26.	NCT04617522	A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine an Appropriate Starting Dose of Sacituzumab Govitecan in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumor and Moderate Liver Impairment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04617522	A5 anderer Studientyp
27.	NCT04639986	A Phase 3 Asian Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Subjects With Hormonal Receptor-positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HER2-) Metastatic Breast Cancer (MBC) Who Have Failed at Least 2 Prior Chemotherapy Regimens. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639986	A7 anderer Publikationstyp
28.	NCT04647916	A Phase II Trial of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) (NSC #820016) for Patients With HER2-Negative Breast Cancer and Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04647916	A5 anderer Studientyp
29.	NCT04724018	Sacituzumab Govitecan Plus Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing on Platinum-based Chemotherapy and PD1/L1 Inhibitors: the Double Antibody Drug Conjugate (DAD) Phase I Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04724018	A1 andere Population
30.	NCT04826341	A Phase I/II Study of Sacituzumab Govitecan Plus Berzosertib in Small Cell Lung Cancer, Extra-Pulmonary Small Cell Neuroendocrine Cancer and Homologous Recombination-Deficient Cancers Resistant to PARP Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04826341	A5 anderer Studientyp
31.	NCT04863885	Phase I/II Study of Ipilimumab Plus Nivolumab (IPI-NIVO) Combined With Sacituzumab Govitecan (SG) as First-line Treatment for Cisplatin-ineligible Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04863885	A1 andere Population
32.	NCT04927884	Open-Label Phase 1b/2 Study of Sacituzumab Govitecan-Hziy Plus Chemoimmunotherapy for the Treatment of Subjects With Advanced Triple-Negative Breast Cancer After Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04927884	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33.	NCT04958785	A Phase 2 Study of Magrolimab Combination Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04958785	A1 andere Population
34.	NCT04986579	Assessing the Impact of Scalp Cooling in With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04986579	A5 anderer Studientyp
35.	NCT05006794	A Phase 1a/b Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GS-9716 as Monotherapy and in Combination With Anticancer Therapies in Subjects With Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05006794	A5 anderer Studientyp
36.	NCT05008510	Phase 2 Clinical Efficacy and Safety Study of Sabizabulin (VERU-111) Monotherapy and Sacituzumab Govitecan-hziy/Sabizabulin Combination Therapy for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05008510	A1 andere Population
37.	NCT05089734	Open-Label, Global, Multicenter, Randomized, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progression on or After Platinum-Based Chemotherapy and Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05089734	A1 andere Population
38.	NCT05097599	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): A Study Evaluating the Clinical Activity and Safety of Approved Drugs Within Biomarker-Guided Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05097599	A5 anderer Studientyp
39.	NCT05101096	A Phase 1/2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors or Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05101096	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	NCT05113966	Trilaciclib Administered Prior to Sacituzumab Govitecan-hziy in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments, at Least One in the Metastatic Setting. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05113966	A1 andere Population
41.	NCT05119907	A Phase II Open Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05119907	A5 anderer Studientyp
42.	NCT05126433	EMERGE-201: A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of Lurbinectedin Efficacy and Safety in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05126433	A5 anderer Studientyp
43.	NCT05143229	Phase I Trial Of Alpelisib Plus Sacituzumab Govitecan In Patients With Metastatic Or Locally Recurrent HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05143229	A5 anderer Studientyp
44.	NCT05186974	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05186974	A1 andere Population
45.	NCT05226117	SURE-01_An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan, Before Radical Cystectomy, for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Who Cannot Receive or Refuse Cisplatin-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05226117	A5 anderer Studientyp
46.	NCT05327530	A Phase II, Multicenter, Randomized, Open Label, Parallel-Arm, Umbrella Study of Avelumab (MSB0010718C) in Combination With Other Anti-Tumor Agents as a Maintenance Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Whose Disease Did Not Progress With First Line Platinum-Containing Chemotherapy (JAVELIN Bladder Medley). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05327530	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
47.	NCT05332561	Genomics Guided Targeted Post-neoadjuvant Therapy in Patients With Early Breast Cancer - a Multicenter, Open-label, Umbrella Phase-II Study - COGNITION-GUIDE. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05332561	A1 andere Population
48.	NCT05349383	Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities Using International Pharmacovigilance Database. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05349383	A1 andere Population
49.	NCT05382286	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05382286	A1 andere Population
50.	NCT05382299	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05382299	A1 andere Population
51.	NCT05438329	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label, Non-Randomized First in Human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of DB-1305 in Subjects With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05438329	A5 anderer Studientyp
52.	NCT05520723	Multicenter, Open-label, Single Arm, Phase II Clinical Trial to Improve Sacituzumab Govitecan's Tolerance in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05520723	A5 anderer Studientyp
53.	NCT05535218	An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Perioperative Pembrolizumab Plus Sacituzumab Govitecan for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Who Cannot Receive or Refuse Cisplatin-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05535218	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54.	NCT05552001	ISIDE: Open Label, Multicentric, Single-arm Phase IIIB Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Sacituzumab Govitecan in Triple Negative Metastatic Breast Cancer Patients With a Biomarker Analysis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05552001	A5 anderer Studientyp
55.	NCT05581589	A Pilot Single Arm Trial With Sacituzumab Govitecan as Neoadjuvant Therapy in Pts With Non-Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05581589	A5 anderer Studientyp
56.	NCT05609968	An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater Than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTE D46/EVOKE-03). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05609968	A1 andere Population
57.	NCT05627960	FIH Phase 1A /1B Study of AG01 Antibody Against Progranulin/GP88 in Advanced Solid Tumor Malignancies With Expansion Cohorts in Advanced Triple Negative Breast Ca, Hormone Resistant Breast Ca, Non Small Cell Lung Cancer and Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05627960	A5 anderer Studientyp
58.	NCT05633654	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Adjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Triple Negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease After Surgery and Neoadjuvant Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05633654	A1 andere Population
59.	NCT05633667	A Phase 2 Platform Study Evaluating the Safety and Efficacy of Novel Treatment Combinations in Patients With Lung Cancer (VELOCITY-Lung). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05633667	A1 andere Population
60.	NCT05675579	A Phase II Study of Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Therapy for Immunotherapy-resistant Early-stage Triple-negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05675579	A1 andere Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
61.	NCT05708144	Study of a Novel Near-infrared(NIR) Fluorescent Molecular Probe Targeting Trop-2 for the Identification of Benign and Malignant Breast Tissue. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05708144	A5 anderer Studientyp
62.	NCT05770531	A Randomized Clinical Trial Comparing ctDNA-Directed Therapy Change With Standard of Care in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05770531	A1 andere Population
63.	NCT05774886	Pilot Study of an Implantable Microdevice to Evaluate Drug Responses in Situ in Early-stage Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05774886	A5 anderer Studientyp
64.	NCT05833867	Adaptive RADIation Therapy With Concurrent Sacituzumab Govitecan (SG) for Bladder Preservation in Patients With MIBC (RAD-SG).. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05833867	A1 andere Population
65.	NCT05838521	A Phase II Evaluation of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody-drug Conjugate in Patients With Recurrent or Persistent Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05838521	A5 anderer Studientyp
66.	NCT05840211	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HER2-) (HER2 IHC0 or HER2-low [IHC 1+, IHC 2+/ISH-]) Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Breast Cancer and Have Received Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05840211	A1 andere Population
67.	NCT05884320	Phase II Trial of Sacituzumab Govitecan in Recurrent and/or Metastatic Salivary Gland Cancers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05884320	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
68.	2017-003019-21	An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan versus Treatment of Physician Choice in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003019-21	A1 andere Population
69.	2017-001267-21	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MORPHEUS-LUNG). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001267-21	A1 andere Population
70.	2017-002038-21	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (MORPHEUS-TNBC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002038-21	A1 andere Population
71.	2018-001167-23	A Phase II Open Label, Study of IMMU-132 in Metastatic Urothelial Cancer After Failure of Platinum-Based Regimen or Anti-PD-1/ PD-L1 Based Immunotherapy. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001167-23	A1 andere Population
72.	2019-000579-18	A Phase 2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Subjects with Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000579-18	A5 anderer Studientyp
73.	2019-004868-22	Open-label Rollover Study to Evaluate Long-Term Safety in Subjects with Metastatic Solid Tumors that are Benefiting from Continuation of Therapy with Sacituzumab Govitecan.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004868-22	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
74.	2020-002964-29	A Randomized Open-Label Phase III Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Urothelial Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002964-29	A1 andere Population
75.	2019-004100-35	Phase III postneoadjuvant study evaluating Sacituzumab Govitecan, an Antibody Drug Conjugate in primary HER2-negative breast cancer patients with high relapse risk after standard neoadjuvant treatment - SASCIA. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004100-35	A1 andere Population
76.	2021-003578-30	Open-Label, Global, Multicenter, Randomized, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progression on or After Platinum-Based Chemotherapy and Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003578-30	A1 andere Population
77.	2021-004280-27	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004280-27	A1 andere Population
78.	2021-003669-36	A Phase II, Multicenter, Randomized, Open Label, Parallel-Arm, Umbrella Study of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Other Anti-Tumor Agents as a Maintenance Treatment in Participants with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Whose Disease Did Not Progress with First Line Platinum-Containing Chemotherapy. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003669-36	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
79.	2021-005742-14	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable, or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005742-14	A1 andere Population
80.	2021-005743-79	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005743-79	A1 andere Population
81.	2022-001397-61	Multicenter, Open-label, Single arm, Phase II Clinical Trial to Improve Sacituzumab Govitecan Tolerance in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.–The PRIMED Study–. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001397-61	A5 anderer Studientyp
82.	2022-000836-49	An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTE D46/EVOKE-03). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000836-49	A1 andere Population
83.	2017-004634-28	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN CISPLATIN-INELIGIBLE PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY (MORPHEUS-mUC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004634-28	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
84.	2020-004844-27	SURE-01_An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant sacituzumab govitecan, before radical cystectomy, for patients with muscle-invasive bladder cancer who cannot receive or refuse cisplatin-based chemotherapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004844-27	A1 andere Population
85.	2020-004876-16	SURE-02_An open label, single-arm, phase 2 study of perioperative pembrolizumab plus sacituzumab govitecan for patients with muscle-invasive bladder cancer who cannot receive or refuse cisplatin-based chemotherapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004876-16	A1 andere Population
86.	2021-006804-34	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of CyPep-1 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety of CyPep-1 in Patients With Advanced or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC), Melanoma, or Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (CATALYST). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006804-34	A2 andere Intervention
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
87.	NCT01631552	A Phase I/II Study of IMMU-132 (hRS7-SN38 Antibody Drug Conjugate) in Patients With Epithelial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01631552	A5 anderer Studientyp
88.	NCT02161679	Randomized Phase II Study of IMMU-132 Alone or in Combination With Carboplatin in Patients With Relapsed/Refractory Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02161679	A1 andere Population
89.	NCT02574455	An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician Choice in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574455	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
90.	EUCTR2017-003019-21-BE	An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan versus Treatment of Physician Choice in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003019-21-BE	A1 andere Population
91.	NCT03337698	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus-Lung). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337698	A1 andere Population
92.	NCT03424005	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Treatment Combinations In Patients With Metastatic Breast Cancer (Morpheus-panBC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424005	A1 andere Population
93.	NCT03547973	A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Unresectable Locally Advanced/Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547973	A1 andere Population
94.	EUCTR2018-001167-23-DE	A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Unresectable Locally Advanced/Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001167-23-DE	A1 andere Population
95.	NCT03725761	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of IMMU-132 (Sacituzumab Govitecan) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed on Second Generation AR-Directed Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03725761	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
96.	NCT03869190	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatments and Combinations in Patients With Urothelial Carcinoma (MORPHEUS-UC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03869190	A1 andere Population
97.	NCT03964727	A Phase 2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Subjects With Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964727	A5 anderer Studientyp
98.	NCT03971409	Innovative Combination Immunotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC): A Multicenter, Multi-Arm Translational Breast Cancer Research Consortium Study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971409	A1 andere Population
99.	NCT03992131	SEASTAR: A Phase 1b/2, Open-label, Parallel Arm Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Oral Rucaparib in Combination With Other Anticancer Agents in Patients With a Solid Tumor. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992131	A5 anderer Studientyp
100.	NCT03995706	A Phase 0, Investigator Initiated Study to Determine the Bioavailability of Sacituzumab Govitecan in Breast Brain Metastasis and Glioblastoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03995706	A1 andere Population
101.	NCT04039230	Phase 1b/2 Study to Evaluate Antibody-Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan in Combination With PARP Inhibitor Talazoparib in Patients With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04039230	A5 anderer Studientyp
102.	NCT04230109	A Phase 2 Study of Response-guided Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Patients With Localized Triple-Negative Breast Cancer (NeoSTAR). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230109	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
103.	NCT04251416	A Phase II Evaluation of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody-drug Conjugate, in Patients With Persistent or Recurrent Endometrial Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04251416	A5 anderer Studientyp
104.	NCT04319198	Open-label Rollover Study to Evaluate Long-Term Safety in Subjects With Metastatic Solid Tumors That Are Benefiting From Continuation of Therapy With Sacituzumab Govitecan. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04319198	A5 anderer Studientyp
105.	EUCTR2019-004868-22-FR	Open-label Rollover Study to Evaluate Long-Term Safety in Subjects with Metastatic Solid Tumors that are Benefiting from Continuation of Therapy with Sacituzumab Govitecan.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004868-22-FR	A5 anderer Studientyp
106.	NCT04320693	Expanded Access for IMMU-132. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04320693	A1 andere Population
107.	NCT04434040	A Single Arm Phase 2 Trial of Atezolizumab With Sacituzumab Govitecan to Prevent Recurrence in Triple Negative Breast Cancer (ASPRIA). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04434040	A5 anderer Studientyp
108.	NCT04448886	Saci-IO HR+: Randomized Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With or Without Pembrolizumab in Hormone Receptor-positive (HR+) / HER2- Metastatic Breast Cancer (MBC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448886	A3 andere Vergleichstherapie
109.	NCT04454437	A Phase IIb, Single Arm, Multicenter Trial of Sacituzumab Govitecan in Chinese Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04454437	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110.	NCT04468061	Saci-IO TNBC: Randomized Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With or Without Pembrolizumab in PD-L1-negative Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04468061	A1 andere Population
111.	NCT04527991	A Randomized Open-Label Phase III Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Unresectable Urothelial Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04527991	A1 andere Population
112.	NCT04559230	A Phase II, Multicenter, Prospective Study of Sacituzumab Govitecan in Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04559230	A1 andere Population
113.	NCT04595565	Phase III Postneoadjuvant Study Evaluating Sacituzumab Govitecan, an Antibody Drug Conjugate in Primary HER2-negative Breast Cancer Patients With High Relapse Risk After Standard Neoadjuvant Treatment - SASCIA. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04595565	A1 andere Population
114.	EUCTR2019-004100-35-DE	Phase III postneoadjuvant study evaluating Sacituzumab Govitecan, an Antibody Drug Conjugate in primary HER2-negative breast cancer patients with high relapse risk after standard neoadjuvant treatment - SASCIA - SASCIA. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004100-35-DE	A1 andere Population
115.	EUCTR2019-004100-35-ES	Phase III postneoadjuvant study evaluating Sacituzumab Govitecan, an Antibody Drug Conjugate in primary HER2-negative breast cancer patients with high relapse risk after standard neoadjuvant treatment - SASCIA - SASCIA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004100-35-ES	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
116.	NCT04617522	A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine an Appropriate Starting Dose of Sacituzumab Govitecan in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumor and Moderate Liver Impairment. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04617522	A5 anderer Studientyp
117.	NCT04639986	A Phase 3 Asian Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Subjects With Hormonal Receptor-positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HER2-) Metastatic Breast Cancer (MBC) Who Have Failed at Least 2 Prior Chemotherapy Regimens. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639986	A7 anderer Publikationstyp
118.	NCT04647916	A Phase II Trial of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) (NSC #820016) for Patients With HER2-Negative Breast Cancer and Brain Metastases. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647916	A5 anderer Studientyp
119.	NCT04724018	Sacituzumab Govitecan Plus Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing on Platinum-based Chemotherapy and PD1/L1 Inhibitors: the Double Antibody Drug Conjugate (DAD) Phase I Trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04724018	A1 andere Population
120.	NCT04826341	A Phase I/II Study of Sacituzumab Govitecan Plus Berzosertib in Small Cell Lung Cancer, Extra-Pulmonary Small Cell Neuroendocrine Cancer and Homologous Recombination-Deficient Cancers Resistant to PARP Inhibitors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04826341	A5 anderer Studientyp
121.	NCT04863885	Phase I/II Study of Ipilimumab Plus Nivolumab (IPI-NIVO) Combined With Sacituzumab Govitecan (SG) as First-line Treatment for Cisplatin-ineligible Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04863885	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
122.	NCT04927884	Open-Label Phase 1b/2 Study of Sacituzumab Govitecan-Hziy Plus Chemoimmunotherapy for the Treatment of Subjects With Advanced Triple-Negative Breast Cancer After Prior Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04927884	A5 anderer Studientyp
123.	NCT04958785	A Phase 2 Study of Magrolimab Combination Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04958785	A1 andere Population
124.	NCT04986579	Assessing the Impact of Scalp Cooling in With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04986579	A5 anderer Studientyp
125.	NCT05006794	A Phase 1a/b Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GS-9716 as Monotherapy and in Combination With Anticancer Therapies in Subjects With Solid Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05006794	A5 anderer Studientyp
126.	NCT05008510	Phase 2 Clinical Efficacy and Safety Study of Sabizabulin (VERU-111) Monotherapy and Sacituzumab Govitecan-hziy/Sabizabulin Combination Therapy for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05008510	A1 andere Population
127.	NCT05089734	Open-Label, Global, Multicenter, Randomized, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progression on or After Platinum-Based Chemotherapy and Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05089734	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
128.	NCT05097599	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): A Study Evaluating the Clinical Activity and Safety of Approved Drugs Within Biomarker-Guided Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05097599	A5 anderer Studientyp
129.	NCT05113966	Trilaciclib Administered Prior to Sacituzumab Govitecan-ziy in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments, at Least One in the Metastatic Setting. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05113966	A1 andere Population
130.	NCT05119907	A Phase II Open Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Solid Tumor. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05119907	A5 anderer Studientyp
131.	NCT05143229	Phase I Trial Of Alpelisib Plus Sacituzumab Govitecan In Patients With Metastatic Or Locally Recurrent HER2-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05143229	A5 anderer Studientyp
132.	NCT05186974	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05186974	A1 andere Population
133.	NCT05327530	A Phase II, Multicenter, Randomized, Open Label, Parallel-Arm, Umbrella Study of Avelumab (MSB0010718C) in Combination With Other AntiTumor Agents as a Maintenance Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Whose Disease Did Not Progress With First Line Platinum-Containing Chemotherapy (JAVELIN Bladder Medley). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05327530	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
134.	NCT05332561	Genomics Guided Targeted Post-neoadjuvant Therapy in Patients With Early Breast Cancer - a Multicenter, Open-label, Umbrella Phase-II Study - COGNITION-GUIDE. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05332561	A1 andere Population
135.	NCT05382286	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05382286	A1 andere Population
136.	EUCTR2021-005742-14-DE	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005742-14-DE	A1 andere Population
137.	EUCTR2021-005742-14-NL	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1 - ASCENT 04. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005742-14-NL	A1 andere Population
138.	NCT05382299	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05382299	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
139.	EUCTR2021-005743-79-ES	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005743-79-ES	A1 andere Population
140.	NCT05520723	Multicenter, Open-label, Single Arm, Phase II Clinical Trial to Improve Sacituzumab Govitecan's Tolerance in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05520723	A5 anderer Studientyp
141.	NCT05535218	An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Perioperative Pembrolizumab Plus Sacituzumab Govitecan for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Who Cannot Receive or Refuse Cisplatin-based Chemotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05535218	A5 anderer Studientyp
142.	NCT05552001	ISIdE: Open Label, Multicentric, Single-arm Phase IIIB Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Sacituzumab Govitecan in Triple Negative Metastatic Breast Cancer Patients With a Biomarker Analysis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05552001	A5 anderer Studientyp
143.	NCT05581589	A Pilot Single Arm Trial With Sacituzumab Govitecan as Neoadjuvant Therapy in Pts With Non-Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05581589	A5 anderer Studientyp
144.	NCT05609968	An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater Than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTE D46/EVOKE-03). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05609968	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
145.	EUCTR2022-000836-49-LT	An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTE D46/EVOKE-03). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000836-49-LT	A1 andere Population
146.	NCT05633654	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Adjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Triple Negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease After Surgery and Neoadjuvant Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633654	A1 andere Population
147.	NCT05633667	A Phase 2 Platform Study Evaluating the Safety and Efficacy of Novel Treatment Combinations in Patients With Lung Cancer (VELOCITY-Lung). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633667	A1 andere Population
148.	NCT05675579	A Phase II Study of Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Therapy for Immunotherapy-resistant Early-stage Triple-negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675579	A1 andere Population
149.	NCT05833867	Adaptive RADIation Therapy With Concurrent Sacituzumab Govitecan (SG) for Bladder Preservation in Patients With MIBC (RAD-SG).. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05833867	A1 andere Population
150.	NCT05838521	A Phase II Evaluation of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody-drug Conjugate in Patients With Recurrent or Persistent Cervical Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05838521	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
151.	NCT05840211	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HER2-) (HER2 IHC0 or HER2-low [IHC 1+, IHC 2+/ISH-]) Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Breast Cancer and Have Received Endocrine Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05840211	A1 andere Population
152.	NCT05884320	Phase II Trial of Sacituzumab Govitecan in Recurrent and/or Metastatic Salivary Gland Cancers. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05884320	A1 andere Population
153.	EUCTR2020-004844-27-IT	SURE-01_An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant sacituzumab govitecan, before radical cystectomy, for patients with muscle-invasive bladder cancer who cannot receive or refuse cisplatin-based chemotherapy - SURE-01. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004844-27-IT	A1 andere Population
154.	EUCTR2020-004876-16-IT	SURE-02_An open label, single-arm, phase 2 study of perioperative pembrolizumab plus sacituzumab govitecan for patients with muscle-invasive bladder cancer who cannot receive or refuse cisplatin-based chemotherapy - SURE-02. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004876-16-IT	A1 andere Population
155.	JPRN-jRCT2031210346	A Phase 1/2 Open Label Study of Sacituzumab Govitecan in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors or Triple-negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210346	A5 anderer Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-80 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-80 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TROPiCS-02

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von SG und TPC gemessen anhand des PFS nach BICR-Bewertung bei Patient/-innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine CDK4/6-Inhibitor-Therapie, ein Taxan und mindestens zwei, nicht mehr als vier Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p> <p>Sekundäre Ziele</p> <p>Vergleich von SG und TPC hinsichtlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR, DOR und CBR nach BICR-Beurteilung und Beurteilung des Prüfarztes/der Prüfarztin • Symptomatik und Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30 • PFS nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüfarztin • Sicherheit und Verträglichkeit <p>Hypothesen</p> <p>Die Typ-I-Fehlerrate wird unter Anwendung einer hierarchischen Teststrategie insgesamt bei einem zweiseitigen Alpha von 0,05 kontrolliert, wobei zuerst PFS nach BICR-Bewertung analysiert wird. Bei statistischer Signifikanz in der primären Analyse werden in einer sequenziellen Weise die relevanten sekundären Endpunkte (OS, ORR nach BICR, Endpunkte der Lebensqualität) getestet, wobei die jeweilige Hypothese nur dann als statistisch signifikant eingestuft wird, wenn alle in der Hierarchie höherstehenden Hypothesen ebenfalls statistisch signifikant sind.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, multizentrische, offene, randomisierte Phase 3-Studie mit 1:1 Randomisierung, stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung (2 vs. 3-4) • Viszerale Metastasen (ja vs. nein) • Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate (ja vs. nein)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der sieben Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 21. Dezember 2018:</p> <p>Amendment 1, 5. Juli 2019 (nur Frankreich)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient/-innen mit Uracil im Blut ≥ 150 ng/mL sind von einer Behandlung mit Capecitabin ausgeschlossen <p>Amendment 2, 10. Juli 2019 (nur Deutschland)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Untersuchungen wurden zur letzten Studienvisite hinzugefügt <p>Amendment 3, 4. Februar 2020 (global)</p> <p>Änderungen in diesem Amendment wurden nicht umgesetzt.</p>

		<p>Amendment 4, 13. März 2020 (global)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der primären und sekundären Zielkriterien, um die Bedingung für den Studieneinschluss nach vorheriger Antitumorthherapie zu berücksichtigen • Änderung des für die Verabreichung von SG erforderlichen ANC-Werts von $ANC > 1.500/mm^3$ auf $ANC \geq 1.500/mm^3$ an Tag 1 und von $ANC > 1.000/mm^3$ auf $ANC \geq 1.000/mm^3$ an Tag 8 • Entfernung des PK-Analysesets und des QoL-Analysesets • Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien auf Grundlage der Empfehlungen der Gesundheitsbehörden und Rückfragen des Prüfarztes/der Prüferin • Klarstellung, dass keine Kombinationstherapie oder Crossover zwischen den verschiedenen TPC möglich ist • Erhöhung der zulässigen Dosierung von Kortikosteroiden von ≤ 10 mg auf ≤ 20 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag • Verringerung der Häufigkeit von CT/MRT-Scans nach Behandlungsbeginn • Hinzufügen fehlender Dimensionen des EQ-5D-5L • Hinzufügen von Blut-Uracil-Tests zu den Screening-Bewertungen (gemäß den Anforderungen der französischen Gesundheitsbehörde) • Hämatologische Untersuchung zur letzten Studiervisite hinzugefügt • Die Anforderung einer serumchemischen Untersuchung an jedem Behandlungstag für Patient/-innen, die SG erhielten, wurde aufgehoben. • Die PK-Probenentnahme an Tag 8 wurde gestrichen. <p>Amendment 5, 8. Oktober 2020 (global)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Stichprobengröße von ca. 400 auf 520 Patient/-innen, um Zurückziehungen der Einwilligungserklärung, Abbrüche aufgrund COVID-19 und mögliche Behandlungsunterbrechungen zu berücksichtigen. • Verlängerung der Rekrutierungsphase von 17 auf 24 Monate und die Gesamtdauer der Studie von 48 auf 52 Monate, um mit den Änderungen des Stichprobenumfangs übereinzustimmen • Erhöhung der Anzahl erforderlicher Todesfälle für die Auswertung des OS und entsprechende Anpassung der Annahmen zur statistischen Power • Entfernung einer Frage aus der Liste der für diese Studie verwendeten PRO-CTCAE-Items <p>Amendment 6, 27. Januar 2021 (global)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des primären Endpunkts PFS erfolgt durch ein BICR, nicht durch den Prüfarzt/die Prüferin • Entfernung der Interimsanalyse basierend auf der ORR • Verschiebung der ORR von einem koprimären Endpunkt zu einem sekundären Endpunkt und entsprechende Anpassung der Testhierarchie • Hinzufügen von BICR-Bewertung für die sekundären Endpunkte ORR, DOR und CBR
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ermöglichung der Fernüberwachung der Studie durch den Monitor aufgrund der COVID-19-Pandemie <p>Amendment 7, 23. August 2021 (global)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Signifikanzniveaus für die primäre Analyse des PFS (da ORR als koprimärer Endpunkt entfernt wurde, wird PFS zweiseitig zum Niveau 0,05 getestet) • Hinzufügen von zwei Interimsanalysen des OS zwischen der PFS-Analyse und der finalen Analyse des OS • Entfernung des explorativen Endpunkts PFS2 • Die weiteren Skalen des EORTC-QLQ-C30 außer dem globalen Gesundheitsstatus und der Skalen Schmerzen und Fatigue werden zu den explorativen Endpunkten verschoben • Verschiebung von EQ-5D-5L und PRO-CTCAE von sekundären Endpunkten zu explorativen Endpunkten • Ermöglichung der Option, Eribulin an EU-Standorten gemäß den institutionellen Richtlinien verabreicht zu bekommen • Hinzufügen der folgenden Analysesets: Screened Set, HRQoL-Evaluable Set und PK Set • Hinzufügen drei neuer Subgruppenanalysen
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weibliche oder männliche Patient/-innen, im Alter von ≥ 18 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung 2. Bestätigung von HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs durch ein lokales Labor anhand der aktuellsten Biopsie (bevorzugt nicht älter als zwölf Monate) von lokal rekurrentem Tumor- oder metastasiertem Gewebe; definiert nach den Kriterien der ASCO/CAP als: <ul style="list-style-type: none"> • HR-positiv, wenn mindestens 1% der untersuchten Zellen Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren vorweisen • HER2-negativ, wenn IHC $\leq 2+$ oder ISH-negativ 3. Verfügbarkeit von archiviertem Tumorgewebe in formalin-fixiertem, paraffin-gebettetem Block oder frische Biopsie (keine Knochenbiopsie) 4. Behandlungsresistent gegenüber oder rezidiert nach zwei bis vier vorherigen systemischen Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung. Adjuvante oder neoadjuvante Therapie für Erkrankungen im frühen Stadium wird anerkannt als eine der erforderlichen vorherigen Chemotherapien, sofern sich innerhalb von zwölf Monaten eine inoperable, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung entwickelte. 5. Vorbehandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens einem Taxan • Mindestens einer Endokrin-basierten Therapie • Mindestens einer CDK4/6-Inhibitor-Therapie 6. Eignung für eine der TPC-Optionen 7. Dokumentierte PD nach der letzten Therapie durch CT/MRT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Mindestens eine messbare Zielläsion nach RECIST Version 1.1, die die folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Läsion eines Lymphknotens mit Breite $\geq 1,5$ cm • Andere Läsion mit Durchmesser $\geq 1,0$ cm • Läsion ist geeignet für wiederholte Messungen mittels CT oder MRT. • Für Läsionen, die gezielt z. B. durch Strahlentherapie behandelt wurden, muss eine PD dokumentiert sein • Hirnmetastasen zählen nicht als Zielläsion. CT/MRT-Scans des Gehirns werden für Patient/-innen mit entsprechender Vorgeschichte durchgeführt; diese Patient/-innen müssen für mindestens vier Wochen stabile Hirnmetastasen vorweisen. <p>9. ECOG-PS von 0 oder 1</p> <p>10. Adäquate Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance >30 mL/min nach Cockcroft-Gault-Gleichung)</p> <p>11. Adäquate Hämatologie ohne transfusionelle Unterstützung (Hämoglobin >9 g/dL, absolute Neutrophilenzahl >1.500 Zellen/μL; Thrombozyten >100.000 Zellen/μL); Bluttransfusion oder Wachstumsfaktorunterstützung war innerhalb von 14 Tagen vor Screening nicht erlaubt.</p> <p>12. Adäquate Leberfunktion (Bilirubin $\leq 1,5$ x IULN oder ≤ 3 x IULN bei Gilbert Syndrom; AST und ALT $\leq 2,5$ x IULN oder ≤ 5 x IULN bei bekannten Lebermetastasen und Serumalbumin ≥ 3 g/dL; ALP ≤ 5 x IULN, außer beim Vorliegen von Knochenmetastasen, wofür das leberspezifische ALP vom Gesamtscore getrennt bewertet werden muss).</p> <p>13. Erholt von allen Toxizitäten vorheriger Anti-Tumor-Therapien oder Strahlentherapien auf CTCAE-Grad 1 oder weniger (Grad 2 oder weniger für Alopezie oder periphere Neuropathie); Patient/-innen mit Neuropathie von Grad 2 waren teilnahmeberechtigt, konnten aber kein Vinorelbin als TPC erhalten.</p> <p>14. Frauen dürfen zu Baseline nicht schwanger sein oder stillen. Alle Frauen werden als gebärfähig betrachtet, außer wenn sie postmenopausal sind oder operativ sterilisiert wurden.</p> <p>15. Gebärfähige Frauen dürfen innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss keinen ungeschützten Geschlechtsverkehr haben und müssen sich bereit erklären, eine hocheffektive Methode zur Schwangerschaftsverhütung während der Studienlaufzeit und für sechs Monate nach Behandlungsende zu verwenden.</p> <p>16. Männer, die eine gebärfähige Frau als Partnerin haben, müssen ein Kondom und Spermizid verwenden. Ihre Partnerinnen müssen eine hocheffektive Methode zur Schwangerschaftsverhütung ab mindestens einem Zyklus vor Beginn der Studienbehandlung, während der gesamten Studie und für drei Monate nach Behandlungsende verwenden, außer der männliche Patient ist sexuell abstinert, hatte eine Vasektomie oder die Partnerin ist steril.</p> <p>17. Willig und fähig, allen Aspekten des Studienprotokolls nachzukommen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Schriftliche Einwilligungserklärung vorhanden</p> <p>19. Alle vorherigen Endokrin-basierten, zielgerichteten Therapien oder Biologika, die nicht zusammen mit Chemotherapie gegeben wurden, sollten mindestens 14 Tage (28 Tage für biologische Therapien) vor Randomisierung angeschlossen worden sein. Die Anzahl dieser vorangegangenen Therapien ist nicht begrenzt.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorbehandlung mit einem Topoisomerase-1-Inhibitor 2. Gleichzeitiger Einschluss in einer anderen klinischen Studie oder Einnahme eines anderen Prüfpräparats innerhalb von fünf Halbwertszeiten oder 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung 3. Behandlung mit Chemotherapie, Strahlentherapie oder zielgerichteter niedermolekularer Therapie innerhalb von zwei Wochen oder Biologika innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung 4. Bestehende UE von Grad ≥ 2 (außer für Alopezie und Neuropathie von Grad 2) in Verbindung mit einer Anti-Tumor-Behandlung nach NCI-CTCAE Version 5.0 5. Jegliches andere Malignom, das eine Behandlung erforderte oder innerhalb von fünf Jahren vor Einschluss in die Studie Anzeichen für ein Rezidiv gezeigt hat (mit Ausnahme von nichtmelanozytärem Hautkrebs oder histologisch bestätigter kompletter Entfernung des Karzinoms in situ) 6. Vorgeschichte signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen (kongestive Herzinsuffizienz größer als NYHA-Klasse II, instabile Angina oder Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss, schwerwiegende Herzrhythmusstörung) 7. Klinisch signifikante ECG-Abnormalität, einschließlich eines der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • QT-Zeit-Verlängerung (QTc-Intervall >500 ms) zu Screening • Vorgeschichte von Risikofaktoren für Torsade-de-Pointes-Tachykardie 8. Aktive ZNS-Metastasen und/oder Meningeosis carcinomatosa. Patient/-innen mit stabilen Hirnmetastasen können eingeschlossen werden. Alle Patient/-innen mit Meningeosis carcinomatosa sind von der Studienteilnahme ausgeschlossen. 9. Aktive Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion 10. Geplante Operation während der Studienlaufzeit (mit Ausnahme von kleinen Eingriffen, die die Behandlung nicht verzögern) 11. Aktive schwerwiegende Infektion, die eine Behandlung mit Antibiotika erfordert 12. Aktive chronisch entzündliche Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) und/oder Darmverschluss in der Vorgeschichte 13. Erhalt eines Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung 14. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber eine der Studienbehandlungen oder deren Trägerstoffe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Jegliche Umstände, die nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüferärztin, eine Gabe von SG nicht möglich machen</p> <p>16. Einnahme einer Medikation, die in Kombination mit der Studienbehandlung untersagt ist, es sei denn, die Einnahme wurde sieben Tage vor Randomisierung gestoppt</p> <p>17. Lokal fortgeschrittener metastasierter Brustkrebs (Stadium IIIc) bei Patient/-innen, die für eine kurative Therapie zu Beginn des Studieneinschlusses in Frage kommen</p> <p>18. Falls erforderlich gemäß lokalen Leitlinien, werden Patient/-innen mit einem Uracil-Blutwert ≥ 150 ng/mL von der Verabreichung von Capecitabin als TPC ausgeschlossen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	91 Studienzentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, UK und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>SG-Arm 10 mg/kg SG i.v. verabreicht an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus</p> <p>TPC-Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,4 mg/m² KOF Eribulin in nordamerikanischen Zentren bzw. 1,23 mg/m² KOF Eribulin in europäischen Zentren i.v. verabreicht an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus • 1.000-1.250 mg/m² KOF Capecitabin oral verabreicht zweimal täglich für zwei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause; • 800-1.200 mg/m² KOF Gemcitabin i.v. verabreicht an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus • 25 mg/m² KOF Vinorelbin zu Tag 1 eines wöchentlichen Zyklus i.v. verabreicht
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer/-innen) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt PFS nach BICR gemäß RECIST Version 1.1</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR nach BICR gemäß RECIST Version 1.1 • Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Skalen Schmerzen und Fatigue des EORTC-QLQ-C30 • ORR nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüferärztin gemäß RECIST Version 1.1 • DOR nach BICR und nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüferärztin gemäß RECIST Version 1.1 • CBR nach BICR und nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüferärztin gemäß RECIST Version 1.1 • PFS nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüferärztin gemäß RECIST Version 1.1
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Beurteilung des primären Endpunkts PFS erfolgt durch ein BICR statt durch den Prüfarzt/die Prüferärztin. Mehrere Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden von der Liste der sekundären Zielkriterien genommen und zu den explorativen Zielkriterien gezählt (siehe auch 3a).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer wahren HR von 0,7 werden 350 PFS-Ereignisse benötigt, um mit einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 5% eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS mit einer Power von mindestens 92% zu zeigen. Mit einer geschätzten durchschnittlichen Aufnahmezeit von 22 Patient/-innen pro Monat weisen insgesamt 520 Patient/-innen nach etwa 27 Monaten nach der Randomisierung des ersten Patienten/der ersten Patientin ungefähr 350 PFS-Ereignisse auf (nach Berücksichtigung von Ereignissen, die aufgrund von fehlenden Tumorbeurteilungen oder der Aufnahme von anschließenden Tumortherapien zensiert werden). Es wird eine nicht-uniforme Aufnahmezeit angenommen, so dass die Hälfte der Patient/-innen nach 55% der Rekrutierungsphase von etwa 24 Monaten rekrutiert werden, zurückzuführen auf die Diskrepanz der Stichprobengröße und der tatsächlichen Aufnahmezeit durch die globale COVID-19-Pandemie.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein fortlaufender Review der Daten wurde durch ein unabhängiges DMC durchgeführt. Eine deskriptive, nicht-vergleichende Interimsanalyse des OS wurde für den Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS geplant. Es wird erwartet, dass zu diesem Zeitpunkt 205 Todesfälle eingetreten sein werden. Des Weiteren werden zwei Überlegenheits-Interimsanalysen des OS durchgeführt, nachdem 272 und 350 Todesfälle eingetreten sind (entspricht 62% bzw. 80% der Information Fraction.)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zuteilung über IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung der Randomisierung nach: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung (2 vs. 3-4) • Viszerale Metastasen (ja/nein) • Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate (ja/nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Sobald ein Patient/eine Patientin als geeignet für die Studie eingestuft wurde und alle erforderlichen Screening-Evaluierungen abgeschlossen waren, konnte der Patient/die Patientin randomisiert werden; dies erfolgte über ein IWRS. Die Randomisierung musste an oder vor Tag 1 des ersten Zyklus erfolgen, so dass die Behandlung innerhalb von fünf Tagen nach der Randomisierung beginnen konnte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zuteilung über IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Die Beurteilung des primären Endpunkts PFS und weiterer sekundärer Endpunkte erfolgten verblindet durch ein BICR. Weitere Endpunkte wurden unverblindet durch den Prüfarzt/die Prüfarztin oder durch den Patienten/die Patientin selbst beurteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screened-Population: alle Patient/-innen, die eine Einwilligungserklärung unterschrieben haben und am Screening-Verfahren zur Beurteilung der Eignung teilgenommen haben. Diese Analysepopulation wird für ausgewählte Tabellen und Auflistungen verwendet, die sich auf die Patientendisposition und die Auswahlkriterien beziehen. • ITT-Population: alle randomisierten Patient/-innen, unabhängig davon, ob diese eine Studienbehandlung (SG oder TPC) erhalten haben. Analysen zur Wirksamkeit werden mit diesem Analyseset durchgeführt. Patient/-innen werden nach der randomisierten Behandlung analysiert. • Safety-Population: alle Patient/-innen der ITT-Population, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung (SG oder TPC) erhalten haben • HRQoL-Evaluable Population: alle Patient/-innen der ITT-Population, die eine auswertbare Bewertung der HRQoL zu Baseline und zu mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt aufweisen. • EQ-5D-5L-Evaluable Population: alle Patient/-innen der ITT-Population, die eine auswertbare Bewertung der EQ-5D-5L zu Baseline und zu mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt aufweisen. <p><u>Allgemeines Vorgehen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stetige Daten werden mittels deskriptiver Statistiken (Stichprobengröße, Mittel, Median, Std, Min und Max) beschrieben • Kategoriale Daten werden mittels absoluter und prozentualer Häufigkeitsangaben beschrieben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alle statistischen Analysen werden unter Verwendung eines zweiseitigen Hypothesentests mit 5%-Signifikanzlevel durchgeführt • Stratifizierte Analysen erfolgten nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung <p><u>Primärer Endpunkt: PFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich von SG und TPC in der ITT-Population anhand eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank Tests • Schätzung der HR mit 95%-KI basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe als Kovariate • Graphische Darstellung mittels KM-Kurven • Berechnung des medianen PFS mit 95%-KI mit der Brookmeyer-Crowley-Methode mit Log-Log Transformation <p><u>OS</u></p> <p>Auswertung analog zur Analyse des PFS</p> <p><u>ORR und CBR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich von ORR und CBR zwischen den Behandlungsarmen anhand eines stratifizierten CMH-Tests • Berechnung von exakten zweiseitigen 95%-KI nach Clopper-Pearson • Beschreibung des besten Ansprechens mittels absoluter und prozentualer Häufigkeiten (CR, PR, SD, PD, nicht auswertbar) <p><u>DOR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der DOR für Patient/-innen, die ein CR oder PR erreichten; Vorgehen analog zu PFS • KM-Schätzer für die mediane DOR; Berechnung von 95%-KI mittels Brookmeyer and Crowley-Methode mit log-log Transformation. <p><u>Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Skalen Schmerzen und Fatigue des EORTC-QLQ-C30</u> Analyse auf der HRQoL-Evaluable Population analog zu PFS.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sicherheit anhand UE</u></p> <p>Beschreibung mittels absoluter und prozentualer Häufigkeiten.</p> <p><u>Explorative Endpunkte (deskriptiv ausgewertet)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weitere Skalen des EORTC-QLQ-C30 • EQ-5D-5L • PRO-CTCAE • PK-Analysen <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Wiederholung der primären Analyse unter Anwendung abweichender Zensierungsregeln • Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Skalen Schmerzen und Fatigue

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des EORTC-QLQ-C30: Wiederholung der Analyse ohne Betrachtung des Versterbens als Ereignis</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für die primären und sekundären Endpunkte wurden folgende Subgruppen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der metastasierten Erkrankung (2 vs. 3-4) • Viszerale Metastasen zu Baseline (ja vs. nein) • Endokrin-basierte Therapie in der metastasierten Erkrankung für mindestens sechs Monate (ja vs. nein) • Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) • Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch) • ECOG-PS zum Screening (0 vs. 1) • Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt) • Dauer der vorangegangenen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (>12 Monate vs. ≤12 Monate) • Therapie nach Wahl des Arztes (Eribulin, Capecitabin, Gemcitabin, Vinorelbin; jeweils zu vergleichen mit SG) • Frühes Rezidiv (ja vs. nein) • Leberläsionen zu Baseline (ja vs. nein) • Neo-/adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) • Trop-2 H-Score (<100 vs. ≥100 bis ≤200 vs. >200; explorativ)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>SG-Arm</p> <p>a) 272 (ITT-Population) b) 268 (Safety-Population) c) siehe a)</p> <p>TPC-Arm</p> <p>a) 271 (ITT-Population) b) 249 (Safety-Population) c) siehe a)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des/der ersten Patienten/Patientin: 8. Mai 2019

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
<p>a: Nach CONSORT 2010.</p> <p>ALP: Alkalin-Phosphat; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ASCO: American Society of Clinical Oncology; BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CAP: College of American Pathologists; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CR: Komplettes Ansprechen; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMC: Daten-Monitoring Komitee; DOR: Dauer des Ansprechens; ECG: Elektrokardiogram; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensionen 5 Level Fragebogen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2); HR: Hazard Ratio; HR-positiv: Hormonrezeptor positiv; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; ITT: Intention-to-treat; IULN: Institutionelle Obergrenze des Normbereichs; i.v.: Intravenös; IWRS: Interaktives Webdialogsystem (Interactive Web-based Response System); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; KOF: Körperoberfläche; MRT: Magnetresonanztomografie; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression der Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PT: Preferred Terms; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QTc: QT-Intervall, korrigiert für Herzrate; QoL: Lebensqualität; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stabiler Erkrankungszustand; SG: Sacituzumab govitecan; SOC: System Organ Class; Std: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; Trop-2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2; UE: Unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

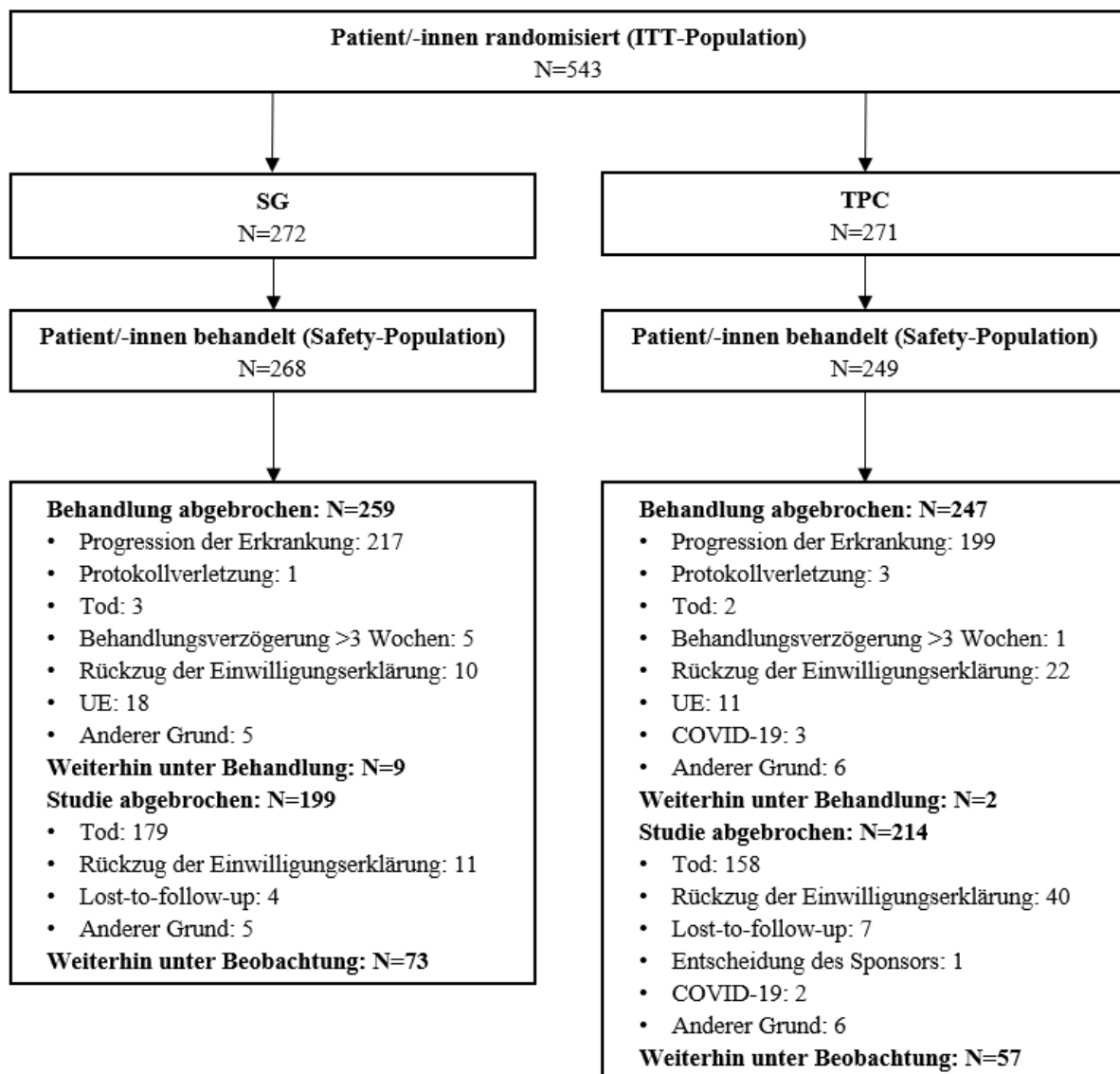


Abbildung 11: Flow-Chart für die Studie TROPiCS-02, Datenschnitt 01.07.2022

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; ITT: Intention-to-treat; SG: Sacituzumab govitecan; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes; UE: Unerwünschtes Ereignis

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TROPiCS-02

Studie: TROPiCS-02

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
TROPiCS-02 klinischer Studienbericht	CSR
TROPiCS-02 klinisches Studienprotokoll	CTP
TROPiCS-02 Statistischer Analyseplan	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da in der Studie TROPiCS-02 ein IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt

wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren weder die Patient/-innen noch die Prüffärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient/-innen verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Es können keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden; auch liegen keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie TROPiCS-02 als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet; allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Der Unterschied zwischen den Anteilen der Patient/-innen im Interventions- und Kontrollarm, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhalten haben, ist mit etwa 6,9 Prozentpunkten nicht relevant erhöht. Das Studienprotokoll sieht für Patient/-innen, die aus der Studie ausscheiden, eine Nachverfolgung bezüglich des Überlebensstatus vor. Für das OS lag die Nachbeobachtungszeit bei den Patient/-innen, die keine Studienmedikation erhalten haben, im Median bei 5,27 Monaten und insgesamt zwischen 0,03 bis 13,11 Monaten im Interventionsarm, im Kontrollarm lag die mediane Nachbeobachtungszeit der Patient/-innen, die keine Studienmedikation erhalten haben, bei 6,37 Monaten und insgesamt zwischen 0,03 und 28,52 Monaten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung des Endpunkts erfolgte durch ein verblindetes Komitee (BICR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber/-innen (BICR) waren verblindet. Der Unterschied zwischen den Anteilen der Patient/-innen im Interventions- und Kontrollarm, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhalten haben, ist mit etwa 6,9 Prozentpunkten nicht relevant erhöht. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der Endpunkte erfolgte durch ein verblindetes Komitee (BICR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Unterendpunkt DOR werden nur Patient/-innen mit Ansprechen betrachtet, womit eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht gewährleistet ist. Für die Unterendpunkte ORR und CBR ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung des Tumoransprechens durch ein BICR erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte des Tumoransprechens wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgt auf den Patient/-innen der Safety-Population, die einen Wert zu Baseline sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt vorliegen hatten. Somit kann eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht gewährleistet werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet. Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte nur bei behandelten Patient/-innen. Daher wurde die Auswertung basierend auf der Safety-Population durchgeführt, die aus allen randomisierten Patient/-innen, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung erhalten haben, besteht und für die zudem ein Wert zu Baseline sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn erhoben wurde. Von dieser Population ausgehend liegen durchgehend vergleichsweise hohe Rücklaufquoten von etwa 90% vor. Da das Vorgehen einen Teil der randomisierten Patient/-innen nicht berücksichtigt, kann eine Verzerrung nicht sicher ausgeschlossen werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen/-items und EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgt auf den Patient/-innen der Safety-Population, die einen Wert zu Baseline sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt vorliegen hatten. Somit kann eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht gewährleistet werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet. Die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 erfolgte nur bei behandelten Patient/-innen. Daher wurde die Auswertung basierend auf der Safety-Population durchgeführt, die aus allen randomisierten Patient/-innen, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung erhalten haben, besteht und für die zudem ein Wert zu Baseline sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn erhoben wurde. Von dieser Population ausgehend liegen durchgehend vergleichsweise hohe Rücklaufquoten von etwa 90% vor. Da das Vorgehen einen Teil der randomisierten Patient/-innen nicht berücksichtigt, kann eine Verzerrung nicht sicher ausgeschlossen werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet, allerdings wird aufgrund der standardisierten Erhebung mittels MedDRA eine Beeinflussung des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen. Der Anteil der Patient/-innen, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhalten haben, liegt im Interventionsarm bei 2,0%; im Kontrollarm war dieser Anteil mit 8,9% etwas höher. Der Unterschied zwischen den Anteilen ist mit etwa 6,9 Prozentpunkten nicht relevant erhöht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patient/-innen und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patient/-innen in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patient/-innen sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patient/-innen (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patient/-innen nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen zur Studie TROPiCS-02

Siehe separat abgelegtes Dokument.