

Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-86

Version: 1.0

Stand: 13.11.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1674

DOI: 10.60584/A23-86

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.08.2023

Interne Projektnummer

A23-86

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-86>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-86>.

Schlagwörter

Sacituzumab Govitecan, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT03901339

Keywords

Sacituzumab Govitecan, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03901339

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann, Praxis Günzburg, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Ulrich Grouven
- Anne Hüning
- Claudia Kapp
- Maximilian Kind
- Sabine Ostlender
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Sacituzumab govitecan ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Sacituzumab govitecan ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sacituzumab govitecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.18
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.18
I 3.2 Studiencharakteristika	I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.36
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.36
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.39
I 4.3 Ergebnisse	I.41
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.47
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.49
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.49
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.53
I 6 Literatur	I.57
I Anhang A Suchstrategien.....	I.60
I Anhang B Antineoplastische Folgetherapien	I.61
I Anhang C Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	I.63
I Anhang C.1 Mortalität.....	I.63
I Anhang C.2 Morbidität.....	I.64
I Anhang C.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30).....	I.64
I Anhang C.2.2 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	I.68
I Anhang C.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.69
I Anhang C.3.1 EORTC QLQ-C30.....	I.69
I Anhang C.4 Nebenwirkungen	I.72
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.77
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.85

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan	I.9
Tabelle 3: Sacituzumab govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ...	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan	I.16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.22
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.28
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.30
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.33
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.35
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.37
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.40
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.42
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.50
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.54
Tabelle 17: Sacituzumab govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .	I.56
Tabelle 18: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Gesamtpopulation)	I.61
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.78

Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.81

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.82

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.83

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Datenschnitt: 01.12.2022	I.63
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Datenschnitt: 01.07.2022	I.64
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022.....	I.64
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022.....	I.65
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022	I.65
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022.....	I.66
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022	I.66
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022	I.67
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022	I.67
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022.....	I.68
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022	I.68
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022.....	I.69
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ- C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022	I.69
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022	I.70
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ- C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022	I.70
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ- C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022	I.71
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022	I.71
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Datenschnitt: 01.07.2022.....	I.72
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Datenschnitt: 01.07.2022	I.72

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Datenschnitt: 01.07.2022	I.73
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs), Datenschnitt: 01.07.2022	I.73
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, schwere UEs), Datenschnitt: 01.07.2022	I.74
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT- Zusammenstellung des pU, schwere UEs), Datenschnitt: 01.07.2022.....	I.74
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Datenschnitt: 01.07.2022	I.75
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Datenschnitt: 01.07.2022.....	I.75
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Datenschnitt: 01.07.2022	I.76

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
CDK	Cyclin-dependent Kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PFS	progressionsfreies Überleben
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sacituzumab govitecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin oder ▪ Eribulin oder ▪ Vinorelbin oder ▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine (neo)adjuvante Chemotherapie als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt wird, sofern sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt. ▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Chemotherapie erhalten haben. ▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. ▫ für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt. <p>d. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den vom G-BA festgelegten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin aus. Neben den in Tabelle 2 aufgelisteten Therapieoptionen benennt er zusätzlich Trastuzumab-Deruxtecan als Option für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Brustkrebs. Da der pU keine Studie mit Trastuzumab-Deruxtecan als Komparator einschließt, bleibt die Benennung dieses Wirkstoffs als alternative Therapieoption durch den pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan wird die Studie TROPiCS-02 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT, in der Sacituzumab govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits mindestens 1 endokrin-basierte Therapie, mindestens 1 Therapie mit Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren und mindestens 1 Taxan-haltige Therapie sowie 2 bis 4 Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium erhalten haben. Eine (neo)adjuvante Chemotherapie wurde dabei als 1 der vorangegangenen Chemotherapie-Regime gezählt, wenn sich bei den Patientinnen und Patienten eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt hatte. Zum Studieneintritt mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 543 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Sacituzumab govitecan (N = 272) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 271) randomisiert. Dabei musste jeweils vor der Randomisierung die Entscheidung getroffen werden, mit welcher der zur Auswahl stehenden Therapieoptionen die Patientin bzw. der Patient im Fall einer Zuteilung in den Kontrollarm behandelt werden sollte. Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Nutzenbewertung ist daher die Teilpopulation der 205 vs. 213 Patientinnen und Patienten relevant, für die Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde.

Die Behandlung mit Sacituzumab govitecan und Eribulin entspricht in der Studie TROPiCS-02 den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die Behandlung mit Capecitabin und Vinorelbin erfolgte weitgehend gemäß der jeweiligen Fachinformation.

Die Gabe der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, zum Rückzug der Einwilligungserklärung, bis zum Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes oder bis zum Studienende erfolgen.

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

Relevante Teilpopulation der Studie TROPiCS-02

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute

Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt) festgelegt (siehe Tabelle 2). In der Studie TROPiCS-02 standen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe die folgenden Monotherapien zur Auswahl: Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und Gemcitabin. Gemcitabin ist nicht Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und als Monotherapie für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Der pU legt daher mit dem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 vor, die im Interventions- und Kontrollarm jeweils nur die Patientinnen und Patienten umfasst, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als entsprechende Therapieoption festgelegt worden war. Das Vorgehen des pU zur Bildung der Teilpopulation ist sachgerecht; die vom pU gebildete Teilpopulation wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Datenschnitte

Der pU stellt im Dossier Ergebnisse zu 2 Datenschnitten dar (01.07.2022: Auswertungen für alle Endpunkte; 01.12.2022: Auswertung ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben primär der Datenschnitt vom 01.12.2022 herangezogen, für alle weiteren Endpunkte der Datenschnitt vom 01.07.2022.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TROPiCS-02 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten, aufgrund unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen und aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung in den Studienarmen als hoch eingestuft. Für die nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse darüber hinaus aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung erhöht. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) liegen keine geeigneten Daten vor, sodass eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den Auswertungen zu beiden Datenschnitten jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30])

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Dyspnoe und Schlaflosigkeit

Für die Endpunkte Dyspnoe und Schlaflosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen allerdings nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust und Verstopfung

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)

Für die Endpunkte Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gastrointestinale Toxizität (schwere UEs), Neutropenie (schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität (schwere UEs), Neutropenie (schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, jedoch lediglich für den verkürzten Beobachtungszeitraum. In den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und (nicht) schwerwiegende / (nicht) schwere Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ausschließlich positive Effekte mit geringem oder beträchtlichem Ausmaß. Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht vollständig infrage.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan.

Tabelle 3: Sacituzumab govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin oder ▪ Eribulin oder ▪ Vinorelbin oder ▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)^d 	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^e
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine (neo)adjuvante Chemotherapie als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt wird, sofern sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt. ▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Chemotherapie erhalten haben. ▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. ▫ für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt. <p>d. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>e. In die Studie TROPiCS-02 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Zudem umfasst die für die Dossierbewertung relevante Teilpopulation lediglich 5 männliche Patienten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 und auf männliche Patienten übertragen werden können.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin oder ▪ Eribulin oder ▪ Vinorelbin oder ▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine (neo)adjuvante Chemotherapie als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt wird, sofern sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt. ▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Chemotherapie erhalten haben. ▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. ▫ für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt. <p>d. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den vom G-BA festgelegten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin aus. Neben den in Tabelle 4

aufgelisteten Therapieoptionen benennt er zusätzlich Trastuzumab-Deruxtecan als Option für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Brustkrebs. Der pU begründet seine Ergänzung damit, dass der medizinische Nutzen von Trastuzumab-Deruxtecan durch den G-BA für Erwachsene mit HER2-low-Brustkrebs in einem Nutzenbewertungsverfahren festgestellt wurde [2] und der Wirkstoff in aktuellen Leitlinien und der deutschen Leitlinie der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) aus dem Jahr 2023 als Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die eine vorherige Chemotherapie im metastasierten Stadium erhalten haben, abgebildet wird [3-6]. Die Benennung von Trastuzumab-Deruxtecan als alternative Therapieoption durch den pU bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da er keine Studie mit diesem Wirkstoff als Komparator einschließt. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sacituzumab govitecan (Stand zum 03.07.2023)
- bibliografische Recherche zu Sacituzumab govitecan (letzte Suche am 03.07.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sacituzumab govitecan (letzte Suche am 03.07.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Sacituzumab govitecan (letzte Suche am 03.07.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Sacituzumab govitecan (letzte Suche am 24.08.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch diese Überprüfung wurde zusätzlich zu der vom pU vorgelegten Studie TROPiCS-02 die potenziell relevante Studie EVER-132-002 (NCT04639986) identifiziert [7]. Die seitens des pU gesponserte RCT untersucht Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativem Mammakarzinom, die bereits mindestens 1 Taxan, mindestens 1 endokrin-basierte Therapie sowie 2 bis 4 systemische Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium erhalten haben. Der pU führt diese RCT in seiner Studienliste zu Sacituzumab govitecan auf und legt mit dem Dossier sowohl das Studienprotokoll als auch den statistischen Analyseplan vor. Die beiden Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 folgen nahezu identischen Studienprotokollen, für die Studie EVER-132-002 – laut Registereintrag bei ClinicalTrials.gov mit 331 Patientinnen und Patienten in Zentren in China, Südkorea und Taiwan durchgeführt – liegen jedoch noch keine Ergebnisse vor. Erste Ergebnisse werden im März 2024 erwartet. Die Relevanz dieser Studie ist derzeit noch nicht zu beurteilen.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
IMMU-132-09 (TROPiCS-02 ^d)	ja	ja	nein	ja [8,9]	ja [10,11]	ja [12,13]
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin b. Studie, für die der pU Sponsor war c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
TROPiCS-02	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit pathologisch bestätigtem Mammakarzinom: <ul style="list-style-type: none"> ▪ metastasiert ▪ Hormonrezeptor-positiv^c ▪ HER2-negativ^d ▪ die ≥ 1 endokrin-basierte Therapie, ≥ 1 CDK4/6-Inhibitor, ≥ 1 Taxan sowie 2–4 Chemotherapien im metastasierten Stadium erhalten haben^e ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Sacituzumab govitecan (N = 272) Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a (N = 271) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin (N = 22^f) ▪ Eribulin (N = 130) ▪ Gemcitabin (N = 56^f) ▪ Vinorelbin (N = 63^f) davon relevante Teilpopulation ^g : Sacituzumab govitecan (n = 205) Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{a, h} (n = 213 ^l)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression ^j , inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligung, Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes oder Studienende Beobachtung ^k : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende	91 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 05/2019–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 03.01.2022^l ▪ 01.07.2022^m ▪ 01.12.2022ⁿ 	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. In der Studie TROPICS-02 standen die Therapieoptionen Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin (jeweils als Monotherapie) zur Auswahl. Die für die Dossierbewertung geeigneten Therapieoptionen im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellen Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin dar.</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. mindestens 1 % Östrogen- und / oder Progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne</p> <p>d. definiert als IHC \leq 2+ oder ISH negativ</p> <p>e. Eine (neo)adjuvante Chemotherapie wurde als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt, wenn sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt hatte.</p> <p>f. Angaben aus dem Studienbericht; Angaben zu Patientenzahlen pro Wirkstoff weichen zwischen Modul 4 A und Anhang 4-G des Dossiers und dem Studienbericht geringfügig ab (betrifft lediglich einzelne Patientinnen und Patienten)</p> <p>g. Die Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm festgelegt wurde. Patientinnen und Patienten, für die Gemcitabin zugeteilt worden war, werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.</p> <p>h. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Kontrollarm mit Capecitabin oder Vinorelbin behandelt wurden, weichen zwischen Modul 4 A und Anhang 4-G des Dossiers geringfügig ab (betrifft lediglich einzelne Patientinnen und Patienten)</p> <p>i. Angabe aus Modul 4 A; gemäß Angaben im Studienbericht umfasst die für die Dossierbewertung relevante Population im Kontrollarm 215 Patientinnen und Patienten</p> <p>j. Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte nach der 1. Feststellung einer Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.1, fortgeführt werden, wenn die Patientin bzw. der Patient nach Ermessen der Prüfvärztin bzw. des Prüfarztes davon profitierte. Bei Fortschreiten der Erkrankung und / oder Verlust des klinischen Nutzens musste die Behandlung abgebrochen werden.</p> <p>k. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>l. finale Analyse für den Endpunkt PFS und 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (geplant nach ca. 272 Todesfällen)</p> <p>m. 2. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (geplant nach ca. 350 Todesfällen)</p> <p>n. zusätzlicher Datenschnitt für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben, der der EMA zur Bestätigung vorheriger Ergebnisse vorgelegt wurde und zu dem der pU im Dossier Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt hat</p> <p>CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
TROPiCS-02	Sacituzumab govitecan 10 mg/kg KG ^b i. v. an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus	Therapie nach ärztlicher Maßgabe; 1 der folgenden Chemotherapien wurde vor Randomisierung pro Patientin bzw. Patient bestimmt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin: 1000–1250 mg/m² KOF oral 2-mal täglich an den Tagen 1–14 eines 21-Tage-Zyklus^c ▪ Eribulin: 1,23 mg/m² KOF (in europäischen Zentren) bzw. 1,4 mg/m² KOF (in nordamerikanischen Zentren) i. v. an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus^c ▪ Vinorelbin: 25 mg/m² KOF i. v. 1-mal wöchentlich^c
	Dosisanpassungen 2 Dosisanpassungen (1. Dosisreduktion um 25 %, 2. Dosisreduktion um 50 % ^d) und Dosisverzögerung (für maximal 21 Tage ^e) aufgrund von Nebenwirkungen erlaubt	Dosisanpassungen Dosisanpassungen gemäß lokalen Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel oder lokalen Standards
	Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 2 und höchstens 4 vorherige systemische Chemotherapie-Regime im metastasiertem Stadium^f ▪ mindestens 1 Taxan-haltige Chemotherapie ▪ mindestens 1 endokrin-basierte Therapie ▪ mindestens 1 CDK4/6-Inhibitor-Therapie Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Topoisomerase-1-Inhibitor vor Screening ▪ Chemotherapie, Strahlentherapie oder kleinmolekulare zielgerichtete Therapie innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung, Biologika innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung und jegliche antineoplastische Therapie während der Studie^g ▪ hochdosierte systemische Kortikosteroide innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung und während der Studie ▪ Bluttransfusionen oder hämatopoetische Wachstumsfaktoren innerhalb von 2 Wochen vor Screening 	
	Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prämedikation vor der Infusion^h <ul style="list-style-type: none"> ▫ Antipyretika, H1- und H2-Blocker zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen ▫ Kortikosteroide (50 mg Hydrocortison oder Äquivalent [oral oder i. v.]) bei infusionsbedingten Reaktionen nach vorheriger Infusion ▫ vorbeugende antiemetische Behandlung mit 2 Arzneimitteln oder bei anhaltender/m Übelkeit und Erbrechen mit 3 Arzneimitteln (mit 5-Hydroxytryptamin-Rezeptorantagonist [z. B. Ondansetron oder Palonosetron], Neurokinin-1-Rezeptorantagonist [Fosaprepitant oder Aprepitant] und Dexamethason [10 mg oral oder i. v.]) ▫ Olanzapin zur Behandlung von anhaltender oder antizipatorischer Übelkeit ▪ jegliche weitere palliative und / oder unterstützende Therapie (z. B. mit Analgetika, Antidiarrhoika, Bluttransfusionen, Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren [bei schwerer Neutropenie] oder diätetischen Maßnahmen) 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin b. Die Dosis wird basierend auf dem Körpergewicht an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus berechnet (zusätzlich an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus, wenn sich das Körpergewicht der Patientin bzw. des Patienten seit der vorherigen Anwendung um > 10 % geändert hat). Bei einer Änderung des Körpergewichts um ≤ 10 % waren Dosisanpassungen nach lokalen Leitlinien möglich. c. Die Behandlung mit Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin sollte gemäß den lokalen Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel oder den Leitlinien des NCCN erfolgen. d. Nach einer Dosisreduktion durfte keine Dosiserhöhung erfolgen. e. Wenn die Dosisgabe aufgrund von Nebenwirkungen um > 21 Tage verzögert wurde, wurde die Behandlung abgebrochen. f. darunter fällt eine (neo)adjuvante Chemotherapie, wenn sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt hat g. ausgenommen Studienmedikation und palliative Strahlentherapie einer symptomatischen, solitären Non-Target-Läsion oder Ganzhirnbestrahlung (nicht durch Tumorprogression indiziert) h. Im Interventionsarm sollte eine vorbeugende Behandlung zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen erfolgen und eine vorbeugende antiemetische Behandlung wurde empfohlen. Im Kontrollarm war die Behandlung zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen und zur Vermeidung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes erlaubt.	
CDK: Cyclin-abhängige Kinase; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Studie TROPiCS-02 ist eine noch laufende, offene RCT, in der Sacituzumab govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits mindestens 1 endokrin-basierte Therapie, mindestens 1 Therapie mit Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren und mindestens 1 Taxan-haltige Therapie sowie 2 bis 4 Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium erhalten haben. Eine (neo)adjuvante Chemotherapie wurde dabei als 1 der vorangegangenen Chemotherapie-Regime gezählt, wenn sich bei den Patientinnen und Patienten eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt hatte. Zum Studieneintritt mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Die 543 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Sacituzumab govitecan (N = 272) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 271) randomisiert. Dabei musste jeweils vor der Randomisierung die Entscheidung getroffen werden, mit welcher der 4 zur Auswahl stehenden Therapieoptionen die Patientin bzw. der Patient im Fall einer Zuteilung in den Kontrollarm behandelt werden sollte. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl vorangegangener

Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium (2 vs. 3 oder 4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und endokrin-basierte Therapie im metastasierten Stadium für mindestens 6 Monate (ja vs. nein).

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

Die Behandlung mit Sacituzumab govitecan und Eribulin entspricht in der Studie TROPiCS-02 den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [14,15]. Für Patientinnen und Patienten, die diese Wirkstoffe erhalten, wird gemäß Fachinformation vor jeder Infusion eine Behandlung zur Vermeidung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen empfohlen oder sollte in Erwägung gezogen werden. Auf Basis der im Dossier des pU vorgelegten Informationen bleibt jedoch unklar, wie hoch jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation mit einer Sacituzumab govitecan- bzw. Eribulin-Behandlung ist, die im Verlauf der Studie keine regelhafte Behandlung für die Vermeidung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen erhalten haben. In der vorliegenden Datensituation ist allerdings davon auszugehen, dass keine Benachteiligung des Kontrollarms mit Einfluss auf die Studienergebnisse vorliegt, die auf eine potenziell fehlende antiemetische Prophylaxe jeweils vor Gabe von Eribulin zurückgeführt werden könnte.

Die Behandlung mit Capecitabin und Vinorelbin erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [16,17]. Für Capecitabin war mit einer Dosierung von 1000 bis 1250 mg/m² Körperoberfläche (KOF) jedoch die Anwendung einer zum Teil geringeren Anfangsdosis möglich als gemäß Fachinformation empfohlen ist (1250 mg/m² KOF) [16]. Die Dosisspanne von 1000 bis 1250 mg/m² KOF findet sich in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Mammakarzinom wieder [6]. Zudem geht aus den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren von Trastuzumab-Deruxtecan hervor, dass der Einsatz von Capecitabin in der niedrigeren Dosierung gemäß Stellungnahmen klinischer Experten dem therapeutischen Standard in der klinischen Praxis entspricht [18].

Vinorelbin wurde in der Studie TROPiCS-02 in einer Dosis von 25 mg/m² KOF gegeben [6]. Laut Fachinformation wird Vinorelbin im vorliegenden Anwendungsgebiet üblicherweise mit einer Dosis von 25 bis 30 mg/m² KOF eingesetzt [17]. Die in der Studie erfolgte Vinorelbin-Dosierung entspricht somit der niedrigsten, noch zulassungskonformen Dosierung.

Insgesamt wird angenommen, dass die in der Studie TROPiCS-02 jeweils in der Monotherapie ggf. eingesetzten niedrigeren Dosierungen von Capecitabin und Vinorelbin keine relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung haben.

Die Gabe der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, zum Rückzug der Einwilligungserklärung, bis zum Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes oder bis zum Studienende erfolgen. Die Patientinnen und Patienten konnten nach der 1. Feststellung einer Krankheitsprogression gemäß Version 1.1 der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien weiterbehandelt werden, wenn sie nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes davon profitierten. Angaben zum Anteil solcher Patientinnen und Patienten liegen nicht vor. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung und / oder Verlust des klinischen Nutzens im weiteren Verlauf musste die Behandlung mit der Studienmedikation jedoch abgebrochen werden.

Ein Wechsel zwischen den zur Auswahl stehenden Therapieoptionen war im Kontrollarm der Studie TROPiCS-02 in der Behandlungsphase nicht erlaubt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass es Einschränkungen bezüglich der Wahl antineoplastischer Folgetherapien nach Absetzen der Studienmedikation gab.

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

Relevante Teilpopulation der Studie TROPiCS-02

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt) festgelegt (siehe Tabelle 4). In der Studie TROPiCS-02 standen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe die folgenden Monotherapien zur Auswahl: Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und Gemcitabin. In der Studie TROPiCS-02 erhielten ca. 21 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm Gemcitabin als Monotherapie. Gemcitabin ist zum einen nicht Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und zum anderen nicht als Monotherapie für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen [19]. Für die Nutzenbewertung legt der pU daher mit dem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 vor, die im Interventions- und Kontrollarm jeweils nur die Patientinnen und Patienten umfasst, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als entsprechende Therapieoption festgelegt worden war. Das Vorgehen des pU zur Bildung der Teilpopulation ist sachgerecht. Aufgrund dessen wird die vom pU gebildete Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen

Die für die Dossierbewertung relevanten Therapieoptionen (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin) im Kontrollarm der Studie TROPiCS-02 sollen gemäß den entsprechenden Fachinformationen nur dann angewendet werden, wenn:

- eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist (Capecitabin [16]).
- die Vortherapie ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten hat, es sei denn, diese Behandlung war für die Patientin bzw. den Patienten ungeeignet (Eribulin [15]).
- eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder nicht geeignet ist (Vinorelbin [17]).

Die Vorbehandlung mit (mindestens) 1 Taxan war ein Einschlusskriterium der Studie TROPiCS-02. Somit wird davon ausgegangen, dass alle Patientinnen und Patienten bereits (mindestens) 1 Taxan-haltige Chemotherapie erhalten hatten. Eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen war für einen Studieneinschluss hingegen nicht zwingend erforderlich. Auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Informationen bleibt unklar, inwiefern bei Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der relevanten Teilpopulation eine vorherige Behandlung mit (mindestens) 1 Anthrazyklin erfolgte und wie hoch ggf. der Anteil derjenigen ist, für die diese Therapie nicht geeignet war. Aus den Angaben zur Gesamtpopulation der Studie TROPiCS-02 geht hervor, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (etwa 80 %) eine vorherige Behandlung mit (mindestens) 1 Anthrazyklin erhalten hatte. Da der Anteil ebenjener Patientinnen und Patienten, die in der Gesamtpopulation keine Vortherapie mit Anthrazyklinen erhalten hatten bzw. für die diese nicht geeignet war, relativ gering ist, hat diese beschriebene Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz.

Kombinationstherapie

Laut Leitlinienempfehlungen soll bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck bei starken Beschwerden und raschem Tumorwachstum eine Kombinationstherapie erwogen werden [6,20,21]. Laut Angaben im Studienprotokoll ist in der Studie TROPiCS-02 im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe grundsätzlich keine Kombinationstherapie unter Auswahl der Therapieoptionen Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin erlaubt. Obgleich der pU in Modul 4 A des Dossiers erläutert, dass bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Kombinationstherapie in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden könne, gibt er nicht an, wie hoch ggf. der Anteil jener Patientinnen und Patienten in der Studie TROPiCS-02 war, für die im Studienverlauf eine Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie zu bevorzugen gewesen wäre.

Zusammenfassung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Insgesamt wird die Behandlung im Kontrollarm der relevanten Teilpopulation als hinreichende Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die vom pU gebildete Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen.

Datenschnitte

Der pU stellt in Modul 4 A des Dossiers Ergebnisse zu 2 Datenschnitten dar:

- 01.07.2022 (geplante 2. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben): Auswertungen für alle Endpunkte
- 01.12.2022 (zusätzlicher Datenschnitt für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben, der der European Medicines Agency [EMA] zur Bestätigung vorheriger Ergebnisse vorgelegt wurde): Auswertung lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben

Für alle Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation somit ausschließlich Auswertungen zum Datenschnitt vom 01.07.2022 vor. Da die im Dossier des pU vorgelegten Auswertungen jener Endpunkte lediglich den Zeitraum der Behandlung (zuzüglich 30 Tage) umfassen (siehe Tabelle 8) und zum Datenschnitt vom 01.07.2022 nur noch wenige Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm unter Behandlung mit der Studienmedikation standen (7 vs. 2 Patientinnen und Patienten), ist nicht davon auszugehen, dass sich zum Datenschnitt vom 01.12.2022 andere Ergebnisse bei einer Nachbeobachtung bis 30 Tage nach Behandlungsende zeigen würden. Für die Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben primär der Datenschnitt vom 01.12.2022 herangezogen, für alle weiteren Endpunkte der Datenschnitt vom 01.07.2022.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
TROPiCS-02	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs ^c	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
PRO-CTCAE	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin b. vor Protokoll-Amendment 4 vom 13.03.2020 bis zur Krankheitsprogression unter Folgetherapie; Auswertungen in Modul 4 A des Dossiers umfassen eine Nachbeobachtung von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie TROPiCS-02 wird lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs sind systematisch verkürzt, da sie in der Studie TROPiCS-02 lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erfasst wurden. Sowohl Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch der Endpunkt Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) sollten vor Protokoll-Amendment 4 vom 13.03.2020 über 30 Tage nach Behandlungsende hinaus erhoben werden (alle 60 Tage bis zur Krankheitsprogression unter Folgetherapie). Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte über eine längere Nachbeobachtungszeit ist grundsätzlich zu bevorzugen. Eine Begründung dafür, warum die Erhebung dieser Endpunkte ab Protokoll-Amendment 4 lediglich bis zum Behandlungsende (zuzüglich 30 Tage) erfolgen sollte, liefert der pU im Dossier nicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU für diese Endpunkte Auswertungen vor, die den Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich 30 Tage) umfassen. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. über die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch

diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Studienzeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sacituzumab govitecan N = 205	Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a N = 213
TROPiCS-02		
Alter [Jahre], MW (SD)	56 (11)	55 (10)
Geschlecht [w / m], %	99 / 1	99 / 1
Region, n (%)		
Nordamerika	80 (39)	83 (39)
Europa	125 (61)	130 (61)
Abstammung, n (%)		
weiß	143 (70)	143 (67)
schwarz oder afroamerikanisch	7 (3)	8 (4)
asiatisch	7 (3)	5 (2)
andere	0 (0)	5 (2) ^b
fehlend ^c	48 (23)	52 (24)
ECOG-PS, n (%)		
0	90 (44)	99 (47)
1	115 (56)	114 (54)
BRCA1/2-Mutationsstatus, n (%)		
negativ	83 (41)	90 (42)
positiv	19 (9)	6 (3)
fehlend	103 (50)	117 (55)
Zeit zwischen Nachweis einer Metastasierung und Randomisierung [Monate]		
MW (SD)	53,7 (33,9)	52,3 (32,3)
Median [Min; Max]	46,0 [6,7; 216,2]	46,6 [3,0; 248,8]
viszerale Metastasen, n (%)		
ja	196 (96)	205 (96)
nein	9 (4)	8 (4)
Angaben zu Vortherapien		
Anzahl systemischer Vortherapien, MW (SD)	7,0 (2,3)	7,0 (2,2)
Anzahl vorheriger Chemotherapie-Regime, MW (SD)	3,5 (1,1)	3,6 (1,1)
CDK4/6-Inhibitor-Therapie, n (%) ^d	205 (100)	213 (100)
endokrin-basierte Therapie, n (%) ^d	k. A.	k. A.
Anthrazykline, n (%)	k. A.	k. A.
Taxane, n (%) ^d	k. A.	k. A.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sacituzumab govitecan N = 205	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 213
(neo)adjuvante Chemotherapie, n (%)	125 (61)	145 (68)
frühes Rezidiv nach (neo)adjuvanter Chemotherapie, n (%) ^e		
ja	13 (10 ^b)	17 (12 ^b)
nein	105 (84 ^b)	124 (86 ^b)
fehlend	7 (6 ^b)	4 (3 ^b)
Anzahl Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium, n (%) ^{f, g}		
2	96 (47)	102 (48)
3 oder 4	109 (53)	111 (52)
Therapieabbruch zum Datenschnitt 01.07.2022, n (%) ^h	194 (95)	192 (90)
Studienabbruch zum Datenschnitt 01.07.2022, n (%) ⁱ	151 (74)	166 (78)
Therapieabbruch zum Datenschnitt 01.12.2022, n (%) ^j	196 (96)	193 (91)
Studienabbruch zum Datenschnitt 01.12.2022, n (%) ^k	169 (82)	185 (87)
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin b. eigene Berechnung c. keine Erhebung aufgrund lokaler Richtlinien d. Ein Einschlusskriterium der Studie TROPiCS-02 war die Vorbehandlung mit mindestens 1 Taxan, mindestens 1 CDK4/6-Inhibitor und mindestens 1 endokrin-basierten Therapie. e. definiert als Nachweis einer metastasierten Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der (neo)adjuvanten Chemotherapie f. Eine (neo)adjuvante Chemotherapie wurde als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt, wenn sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt hat. g. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie TROPiCS-02 durften alle Patientinnen und Patienten maximal 4 Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium erhalten haben. Abweichend davon geht aus Anhang 4-G zu Modul 4 A hervor, dass 3 vs. 0 Patientinnen und Patienten mit 5 Therapielinien und 1 vs. 0 Patientinnen und Patienten mit 6 Therapielinien, jeweils im metastasierten Stadium, eingeschlossen wurden. h. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (79 % vs. 75 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (4 % vs. 7 %), UEs (7 % vs. 3 %) i. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention- vs. Kontrollarm waren: Tod (66 % vs. 56 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (4 % vs. 16 %) j. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (80 % vs. 76 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (4 % vs. 7 %), UEs (7 % vs. 3 %) k. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention- vs. Kontrollarm waren: Tod (75 % vs. 65 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (4 % vs. 16 %)</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für die Dossierbewertung relevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 sind zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich 56 Jahre alt, mehrheitlich weiblich (99 %) und stammten überwiegend aus Europa (61 %). Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte zum Studieneintritt einen ECOG-PS von 1 (55 %). Im Mittel erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm jeweils 7 systemische Vortherapien, darunter ca. 4 Chemotherapie-Regime (jeweils unabhängig vom Stadium). Im metastasierten Stadium liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit 3 bis 4 vorangegangenen Chemotherapie-Regime behandelt wurden, bei ca. 53 %.

Zum Datenschnitt vom 01.07.2022 haben im Interventionsarm bereits 95 % der Patientinnen und Patienten die Therapie mit der Studienmedikation abgebrochen, im Kontrollarm 90 % der Patientinnen und Patienten. Häufigster Grund hierfür war jeweils eine Krankheitsprogression. Die Studie vorzeitig abgebrochen haben zu diesem Datenschnitt im Interventionsarm 74 % der Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm 78 % der Patientinnen und Patienten, wobei in der Studie TROPiCS-02 auch Todesfälle als Studienabbrüche gewertet wurden, die einen Großteil der Abbrüche ausmachten. Zum Datenschnitt vom 01.12.2022 beträgt der jeweilige Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch 82 % bzw. 87 %.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane und mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Sacituzumab govitecan	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a
Dauer Studienphase	N = 205	N = 213
Endpunktkategorie		
TROPiCS-02		
Datenschnitt: 01.12.2022		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	13,9 [8,9; 20,9]	10,8 [5,7; 20,7]
Mittelwert (SD)	15,2 (8,8)	13,4 (9,0)
Datenschnitt: 01.07.2022		
Behandlungsdauer ^c [Monate]		
Median [Min; Max]	4,0 [0,0; 30,4]	2,6 [0,0; 22,2] Capecitabin: 4,5 [0,2; 12,9] Eribulin: 3,4 [0,0; 22,2] Vinorelbin: 1,2 [0,0; 8,1]
Mittelwert (SD)	5,6 (5,6)	3,8 (3,7) Capecitabin: 4,8 (4,1) Eribulin: 4,3 (4,0) Vinorelbin: 1,9 (1,8)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Median [Q1; Q3]	5,4 [2,6; 8,3]	3,7 [1,8; 6,5]
Mittelwert (SD)	6,8 (5,7)	4,7 (3,8)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	5,0 [2,6; 8,2]	3,9 [1,8; 6,7]
Mittelwert (SD)	6,6 (5,6)	4,8 (3,8)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Q1; Q3]	5,4 [2,6; 8,3]	3,7 [1,8; 6,5]
Mittelwert (SD)	6,8 (5,7)	4,7 (3,8)
UEs / SUEs / schwere UEs ^d		
Median [Q1; Q3]	5,0 [2,2; 8,2]	3,5 [1,9; 6,2]
Mittelwert (SD)	6,5 (5,5)	4,6 (3,7)

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Sacituzumab govitecan	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie	N = 205	N = 213
PRO-CTCAE		
Median [Q1; Q3]	5,0 [2,1; 8,1]	3,1 [1,4; 5,9]
Mittelwert (SD)	6,4 (5,6)	4,2 (3,8)
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin b. Die Beobachtungsdauer ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder bis zum letzten Kontakt. c. Angaben beziehen sich auf die Safety-Population, die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die (mindestens) 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (201 vs. 194 Patientinnen und Patienten) d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Für den Datenschnitt vom 01.12.2022 hat der pU für die relevante Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 keine Angaben zur Behandlungsdauer vorgelegt. Die mediane Behandlungsdauer ist zum Datenschnitt vom 01.07.2022 im Interventionsarm mit 4,0 Monaten etwa 1,5-fach länger als im Kontrollarm mit 2,6 Monaten.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt zum Datenschnitt vom 01.12.2022 im Interventionsarm 13,9 Monate und im Kontrollarm 10,8 Monate. Angaben zur Beobachtungsdauer zum Datenschnitt vom 01.07.2022 fehlen im Dossier für diesen Endpunkt. Für alle Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer jeweils an das Behandlungsende gekoppelt ist (siehe Tabelle 8), resultieren zum Datenschnitt vom 01.07.2022 aus dem Unterschied in der oben beschriebenen Behandlungsdauer zwischen Interventions- und Kontrollarm jeweils auch unterschiedliche Beobachtungsdauern.

Angaben zu Folgetherapien

Zu eingesetzten Folgetherapien legt der pU mit dem Dossier für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor. Die Angaben zum Einsatz von Folgetherapien bei Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der Studie TROPiCS-02 (darunter z. B. Eribulin, Gemcitabin und Carboplatin) erscheinen für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch grundsätzlich nachvollziehbar (siehe I Anhang B).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TROPiCS-02	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TROPiCS-02 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 der vorliegenden Dossierbewertung beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial erläutert.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass die demografischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für die Bewertung relevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 die der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext widerspiegeln würden. Dies begründet der pU damit, dass das mediane Alter der in die Studie TROPiCS-02 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit 56 Jahren im Interventionsarm und 55 Jahren im Kontrollarm vergleichbar mit dem medianen Alter von 59,1 Jahren von Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs einer Kohortenstudie des Tumorregisters München sei [22]. Zudem gibt er an, dass die geringe Anzahl von 5 Männern in der Studie TROPiCS-02 im Anwendungsgebiet der Versorgungsrealität entspreche, da Männer lediglich in seltenen Fällen von Brustkrebs (ca. 1 % aller Neuerkrankungen) betroffen seien. Darüber hinaus legt der pU dar, dass der Großteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus Europa stamme, vorrangig kaukasischer Abstammung sei und dass die Behandlung im Kontrollarm der für die Bewertung relevanten Teilpopulation entsprechend der deutschen Versorgungsrealität erfolgt habe.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - PRO-CTCAE
 - Hand-Fuß-Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - gastrointestinale Toxizität (Systemorganklasse [SOC] Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, schwere UEs)
 - Neutropenie (PT-Zusammenstellung des pU, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Hand-Fuß-Syndrom ^c	Gastrointestinale Toxizität ^d	Neutropenie ^e	Weitere spezifische UEs ^{b, f}
TROPiCS-02	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^g	ja	ja	ja	ja

a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 c. operationalisiert als palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT, UEs)
 d. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
 e. operationalisiert als eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)
 f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).
 g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen

Responsekriterium für die Skalen des EORTC QLQ-C30

Der pU legt in seinem Dossier für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, Responderanalysen

für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

UEs, SUEs und schwere UEs

Für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs legt der pU in Modul 4 A – neben Auswertungen unter Berücksichtigung aller UEs – auch Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor. Als erkrankungsbezogene Ereignisse definiert er die folgenden PTs aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Bösartiger Pleuraerguss, Krebschmerzen, Hautmetastasen, Tumorschmerzen. Hierbei hat der pU jegliche PT benannt, die in der Gesamtpopulation der Studie TROPiCS-02 in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aufgetreten sind. Darüber hinaus war gemäß Studienprotokoll vorgesehen, Ereignisse, die eindeutig auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UEs zu erfassen. Insgesamt unterscheiden sich die Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse in der relevanten Teilpopulation nicht von jenen mit erkrankungsbezogenen Ereignissen.

PRO-CTCAE

In der Studie TROPiCS-02 wurden die Nebenwirkungen gemäß Studienprotokoll auch mit dem Instrument PRO-CTCAE [23-25] erhoben, das eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung von UEs darstellt. Das System PRO-CTCAE umfasst 78 symptomatische UEs des CTCAE-Systems, aus denen jeweils die für die Studiensituation relevanten UEs ausgewählt werden sollen. Die Auswahl der einzelnen patientenberichteten symptomatischen UEs sollte im Studienprotokoll präspezifiziert und nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der eingesetzten Wirkstoffe im Interventions- und Kontrollarm sicherstellen. Für eine ausführliche Beschreibung des Instruments PRO-CTCAE siehe entsprechende Ausführungen in der Dossierbewertung A20-87 [26].

In der Studie TROPiCS-02 wurden die folgenden 9 symptomatischen UEs aus dem PRO-CTCAE erhoben:

- verminderter Appetit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Verstopfung
- Diarrhö
- Bauchschmerz

- Kurzatmigkeit
- Haarausfall
- Fatigue

Aus den vom pU vorgelegten Dokumenten geht keine detaillierte Begründung für die Auswahl der aus dem PRO-CTCAE System verwendeten 9 symptomatischen UEs hervor. Der pU gibt im Studienprotokoll lediglich an, dass UEs, die ausgewählt wurden, das jeweilige Sicherheitsprofil der in der Studie TROPiCS-02 eingesetzten Wirkstoffe widerspiegeln würden. Auf Basis dieser Angaben kann nicht nachvollzogen werden, ob der pU die in der Dossierbewertung A20-87 beschriebenen Ansätze für eine Auswahl nach Tolstrup [27] oder Taarnhøj [28] umgesetzt hat.

Unabhängig davon sind die zu den einzelnen UEs vorgelegten deskriptiven Auswertungen nicht geeignet, den Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beurteilen. Für die Bewertung des Endpunkts werden Auswertungen benötigt, die die unterschiedlichen Beobachtungsdauern adäquat berücksichtigen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Hand-Fuß-Syndrom ^c	Gastrointestinale Toxizität ^d	Neutropenie ^e	Weitere spezifische UEs ^{b, f}	
TROPiCS-02	N	N	H ^{g, h, i}	H ^{g, h, i}	H ^{g, h, i}	H ⁱ	H ⁱ	H ^j	L ^k	H ^{h, i}	H ⁱ	H ⁱ	H ^{i, l}	

a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 c. operationalisiert als palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom (PT, UEs)
 d. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
 e. operationalisiert als eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)
 f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)
 g. hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 10 %)
 h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 i. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung
 j. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch
 k. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 l. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (im Falle nicht schwerwiegender / nicht schwerer UEs)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (jeweils ca. 19 %), aufgrund unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen und aufgrund

fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung in den Studienarmen jeweils als hoch eingestuft. Für die nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse überdies aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung erhöht. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1), sodass eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Sacituzumab govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, zusammen.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der eingeschlossenen Endpunkte sind in I Anhang B dargestellt und die Tabellen zu den häufigen UEs in I Anhang D.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TROPiCS-02					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Datenschnitt: 01.12.2022	205	14,4 [12,8; 16,0] 165 (80,5)	213	11,2 [10,1; 12,8] 176 (82,6)	0,85 [0,69; 1,05]; 0,136
Datenschnitt: 01.07.2022	205	14,1 [12,8; 15,5] 145 (70,7)	213	11,3 [10,1; 12,9] 153 (71,8)	0,86 [0,69; 1,09]; 0,206
Morbidität (Datenschnitt: 01.07.2022)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^c					
Fatigue	174	2,1 [1,6; 2,8] 121 (70,3)	165	1,3 [1,0; 1,8] 124 (76,5)	0,67 [0,52; 0,87]; 0,002
Übelkeit und Erbrechen	174	2,4 [1,6; 3,9] 106 (61,3)	165	4,6 [2,9; 9,5] 77 (46,7)	1,26 [0,93; 1,69]; 0,127
Schmerzen	174	3,8 [2,8; 6,1] 95 (56,2)	165	3,2 [2,2; 4,3] 90 (56,6)	0,83 [0,62; 1,12]; 0,212
Dyspnoe	174	6,7 [4,6; 9,5] 78 (45,9)	165	3,9 [2,4; 7,5] 84 (52,2)	0,66 [0,48; 0,90]; 0,009
Schlaflosigkeit	174	8,7 [6,0; 18,9] 68 (42,5)	165	3,6 [2,3; n. b.] 69 (46,0)	0,67 [0,48; 0,95]; 0,021
Appetitverlust	174	3,3 [1,7; 5,9] 97 (58,1)	165	3,7 [2,3; 5,4] 78 (50,0)	1,08 [0,79; 1,46]; 0,633
Verstopfung	174	5,4 [3,2; 9,1] 83 (48,8)	165	4,8 [3,2; 8,2] 70 (44,3)	1,01 [0,73; 1,40]; 0,942
Diarrhö	174	2,0 [1,6; 3,4] 104 (60,5)	165	8,2 [5,8; n. b.] 55 (33,5)	2,41 [1,72; 3,37]; < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^d	175	11,8 [6,9; n. b.] 63 (37,5)	164	7,0 [4,6; 12,7] 64 (39,5)	0,72 [0,51; 1,03]; 0,073

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt: 01.07.2022)					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e					
globaler Gesundheitsstatus	174	4,9 [3,0; 6,7] 95 (54,9)	165	2,6 [2,0; 3,5] 103 (62,8)	0,66 [0,50; 0,88]; 0,004
körperliche Funktion	174	5,6 [3,1; 8,3] 88 (50,6)	165	3,4 [2,2; 4,6] 87 (53,0)	0,72 [0,53; 0,97]; 0,029
Rollenfunktion	174	2,8 [1,7; 4,3] 111 (64,9)	165	2,2 [1,5; 2,9] 102 (64,2)	0,77 [0,58; 1,01]; 0,055
emotionale Funktion	174	n. e. [6,5; n. b.] 61 (36,1)	165	4,5 [3,4; 9,5] 75 (45,7)	0,65 [0,46; 0,91]; 0,012
kognitive Funktion	174	5,2 [3,0; 11,1] 86 (49,4)	165	5,4 [3,3; n. b.] 67 (40,9)	1,02 [0,74; 1,41]; 0,906
soziale Funktion	174	2,4 [1,7; 4,3] 101 (59,4)	165	3,5 [2,6; 4,3] 88 (56,1)	0,99 [0,74; 1,33]; 0,958
Nebenwirkungen (Datenschnitt: 01.07.2022)					
UEs (ergänzend dargestellt)	201	0,1 [0,1; 0,1] 201 (100,0)	194	0,2 [0,1; 0,2] 185 (95,4)	–
SUEs	201	n. e. [17,9; n. b.] 55 (27,4)	194	n. e. 34 (17,5)	1,42 [0,93; 2,19]; 0,107
schwere UEs ^f	201	0,8 [0,7; 1,0] 151 (75,1)	194	2,4 [1,1; 3,7] 110 (56,7)	1,49 [1,17; 1,91]; 0,002
Abbruch wegen UEs	201	n. e. 14 (7,0)	194	n. e. 6 (3,1)	1,70 [0,64; 4,53]; 0,282
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^g				
Hand-Fuß-Syndrom ^h	201	n. e. 4 (2,0)	194	n. e. 14 (7,2)	0,19 [0,05; 0,65]; 0,003
gastrointestinale Toxizität ⁱ	201	n. e. 31 (15,4)	194	n. e. 11 (5,7)	2,63 [1,32; 5,24]; 0,004
Neutropenie ^j	201	1,6 [1,0; 4,6] 111 (55,2)	194	9,6 [4,3; n. b.] 77 (39,7)	1,55 [1,15; 2,08]; 0,003

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	201	1,0 [0,7; 2,3] 120 (59,7)	194	5,7 [3,5; n. b.] 79 (40,7)	1,81 [1,36; 2,41]; < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^f)	201	29,7 [n. b.; n. b.] 7 (3,5)	194	n. e. 14 (7,2)	0,32 [0,12; 0,84]; 0,015
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs ^f)	201	n. e. 11 (5,5)	194	n. e. 17 (8,8)	0,46 [0,21; 1,02]; 0,049

a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
 b. aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium (2 vs. 3 oder 4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und endokrin-basierte Therapie im metastasierten Stadium für ≥ 6 Monate (ja vs. nein)
 c. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
 d. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
 e. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
 f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 g. Die Ergebnisse des Endpunkts PRO-CTCAE wurden im Dossier ausschließlich deskriptiv dargestellt (siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung)
 h. operationalisiert als palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT, UEs)
 i. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
 j. operationalisiert als eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis auf und für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den Auswertungen zu beiden Datenschnitten jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden anhand des Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Dyspnoe und Schlaflosigkeit

Für die Endpunkte Dyspnoe und Schlaflosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen allerdings nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust und Verstopfung

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden anhand des Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für

einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)

Für die Endpunkte Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gastrointestinale Toxizität (schwere UEs), Neutropenie (schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität (schwere UEs), Neutropenie (schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- viszerale Metastasen (ja / nein)

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da die relevante Teilpopulation lediglich 5 Männer umfasst.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den mit dem Dossier vorgelegten Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [29].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier des pU nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Daher wird die Einordnung für diese Endpunkte entsprechend begründet.

Symptomatik

Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Datenschnitt: 01.12.2022	14,4 vs. 11,2 HR: 0,85 [0,69; 1,05] p = 0,136	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Datenschnitt: 01.07.2022	14,1 vs. 11,3 HR: 0,86 [0,69; 1,09] p = 0,206	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	2,1 vs. 1,3 HR: 0,67 [0,52; 0,87] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Übelkeit und Erbrechen	2,4 vs. 4,6 HR: 1,26 [0,93; 1,69] p = 0,127	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,8 vs. 3,2 HR: 0,83 [0,62; 1,12] p = 0,212	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	6,7 vs. 3,9 HR: 0,66 [0,48; 0,903] p = 0,009	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Schlaflosigkeit	8,7 vs. 3,6 HR: 0,67 [0,48; 0,95] p = 0,021	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ ≤ 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Appetitverlust	3,3 vs. 3,7 HR: 1,08 [0,79; 1,46] p = 0,633	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	5,4 vs. 4,8 HR: 1,01 [0,73; 1,40] p = 0,942	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	2,0 vs. 8,2 HR: 2,41 [1,72; 3,37] HR: 0,41 [0,30; 0,58] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	11,8 vs. 7,0 HR: 0,72 [0,51; 1,03] p = 0,073	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	4,9 vs. 2,6 HR: 0,66 [0,50; 0,88] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
körperliche Funktion	5,6 vs. 3,4 HR: 0,72 [0,53; 0,97] p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Rollenfunktion	2,8 vs. 2,2 HR: 0,77 [0,58; 1,01] p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	n. e. vs. 4,5 HR: 0,65 [0,46; 0,91] p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
kognitive Funktion	5,2 vs. 5,4 HR: 1,02 [0,74; 1,41] p = 0,906	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
soziale Funktion	2,4 vs. 3,5 HR: 0,99 [0,74; 1,33] p = 0,958	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,42 [0,93; 2,19] p = 0,107	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,8 vs. 2,4 HR: 1,49 [1,17; 1,91] HR: 0,67 [0,52; 0,85] ^e p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,70 [0,64; 4,53] p = 0,282	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hand-Fuß-Syndrom (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,19 [0,05; 0,65] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
gastrointestinale Toxizität (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,63 [1,32; 5,24] HR: 0,38 [0,19; 0,76] ^e p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (schwere UEs)	1,6 vs. 9,6 HR: 1,55 [1,15; 2,08] HR: 0,65 [0,48; 0,87] ^e p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	1,0 vs. 5,7 HR: 1,81 [1,36; 2,41] HR: 0,55 [0,41; 0,74] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)	29,7 vs. n. e. HR: 0,32 [0,12; 0,84] p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,46 [0,21; 1,02] p = 0,049 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: gering ^g
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀). d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung g. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30): ▪ Fatigue: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30): ▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: ▪ globaler Gesundheitsstatus: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ emotionale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich, darunter ▫ gastrointestinale Toxizität (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Neutropenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Hand-Fuß-Syndrom (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor.	
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, jedoch lediglich für den verkürzten Beobachtungszeitraum. In den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und (nicht) schwerwiegende / (nicht) schwere Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes. In der Endpunktkategorie

gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ausschließlich positive Effekte mit geringem oder beträchtlichem Ausmaß. Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht vollständig infrage.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Sacituzumab govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin oder ▪ Eribulin oder ▪ Vinorelbin oder ▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)^d 	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^e
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine (neo)adjuvante Chemotherapie als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt wird, sofern sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt. ▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Chemotherapie erhalten haben. ▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. ▫ für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt. <p>d. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>e. In die Studie TROPiCS-02 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Zudem umfasst die für die Dossierbewertung relevante Teilpopulation lediglich 5 männliche Patienten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 und auf männliche Patienten übertragen werden können.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/922/>.
3. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_19_Chemotherapie_beim_met._MaCa.pdf.
4. Gennari A, André F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1475-1495.
5. Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline; v1.1 – May [online]. 2023 [Zugriff: 18.07.2023]. URL: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 4.2023. 2023.
7. Gilead Sciences. Asian Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer (MBC) [online]. 2023 [Zugriff: 31.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04639986>.
8. Gilead Sciences. 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; study IMMU-132-09 (TROPiCS-02); Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
9. Gilead Sciences. 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; study IMMU-132-09 (TROPiCS-02); Interim 2 Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.

10. Gilead Sciences. Study of Sacituzumab Govitecan-hziy Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer [online]. 2023 [Zugriff: 31.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03901339>.
11. Immunomedics. 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) Nega [online]. [Zugriff: 31.08.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004201-33.
12. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM 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): 705-715. <https://dx.doi.org/10.2217/fon-2020-0163>.
13. Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40(29): 3365-3376. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.22.01002>.
14. Gilead Sciences. Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Eisai. Halaven 0,44 mg/ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 09.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. medac. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 09.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. medac. Navirel 10 mg/ml Konzentrat [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9651/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecan_D-905_TrG.pdf.
19. medac. Gemedac 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.

21. Wörmann B, Aebi S, Balic M et al. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
22. Fietz T, Tesch H, Rauh J et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer; results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130.
23. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA 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). <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju244>.
24. Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB et al. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Qual Life Res* 2014; 23(1): 257-269. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-013-0470-1>.
25. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015; 1(8): 1051-1059. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2639>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
27. Tolstrup LK, Bastholt L, Zwisler AD et al. Selection of patient reported outcomes questions reflecting symptoms for patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. *J Patient Rep Outcomes* 2019; 3(1): 19. <https://dx.doi.org/10.1186/s41687-019-0111-8>.
28. Taarnhøj GA, Lindberg H, Johansen C et al. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. *J Patient Rep Outcomes* 2019; 3(1): 56. <https://dx.doi.org/10.1186/s41687-019-0141-2>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Sacituzumab govitecan

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Sacituzumab Govitecan OR IMMU-132 OR hRS7-SN38

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Sacituzumab* OR IMMU-132 OR IMMU132 OR (IMMU 132) OR hRS7-SN38 OR hRS7SN38 OR (hRS7 SN38)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Sacituzumab OR IMMU-132 OR IMMU132 OR IMMU 132 OR hRS7-SN38 OR hRS7SN38 OR hRS7 SN38

I Anhang B Antineoplastische Folgetherapien

Tabelle 18: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Folgetherapie ^b	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 268	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 249
TROPiCS-02		
Datenschnitt: 01.07.2022		
Gesamt	190 (70,9)	153 (61,4)
Eribulin	76 (28,4)	23 (9,2)
Gemcitabin	55 (20,5)	36 (14,5)
Carboplatin	40 (14,9)	40 (16,1)
Cyclophosphamid	33 (12,3)	40 (16,1)
Paclitaxel	24 (9,0)	25 (10,0)
Vinorelbin	29 (10,8)	20 (8,0)
Fulvestrant	20 (7,5)	19 (7,6)
Capecitabin	22 (8,2)	15 (6,0)
Doxorubicin hydrochlorid, PEG-liposomal	20 (7,5)	17 (6,8)
Vinorelbin tartrat	11 (4,1)	26 (10,4)
Doxorubicin	16 (6,0)	18 (7,2)
Everolimus	12 (4,5)	19 (7,6)
Fluorouracil	14 (5,2)	17 (6,8)
Exemestan	10 (3,7)	16 (6,4)
Doxorubicin, liposomenverkapselt	12 (4,5)	9 (3,6)
Methothrexat	11 (4,1)	12 (4,8)
Alpelisib	12 (4,5)	9 (3,6)
Epirubicin	5 (1,9)	14 (5,6)
Abemaciclib	9 (3,4)	9 (3,6)
Etoposid	4 (1,5)	12 (4,8)
Sacituzumab govitecan	1 (0,4)	15 (6,0)
Docetaxel	7 (2,6)	8 (3,2)
Pembrolizumab	8 (3,0)	7 (2,8)
Trastuzumab deruxtecan	4 (1,5)	11 (4,4)
Gemcitabin hydrochlorid	7 (2,6)	7 (2,8)
nab-Paclitaxel	6 (2,2)	4 (1,6)
Eribulin mesilat	7 (2,6)	2 (0,8)
Strahlentherapie	6 (2,2)	1 (0,4)
Trastuzumab	0 (0)	5 (2,0)

Tabelle 18: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Folgetherapie ^b	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 268	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 249
a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Vinorelbin b. Zuordnung gemäß WHO Drug Dictionary, Version März 2022 n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization		

I Anhang C Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

I Anhang C.1 Mortalität

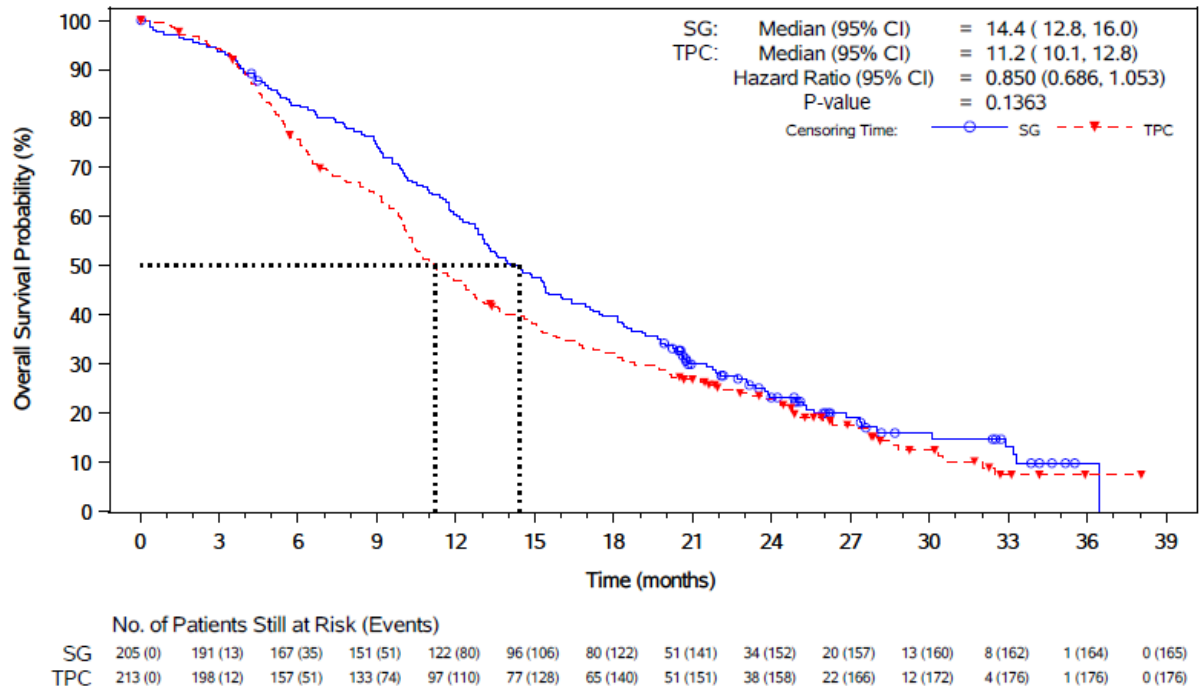


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Datenschnitt: 01.12.2022

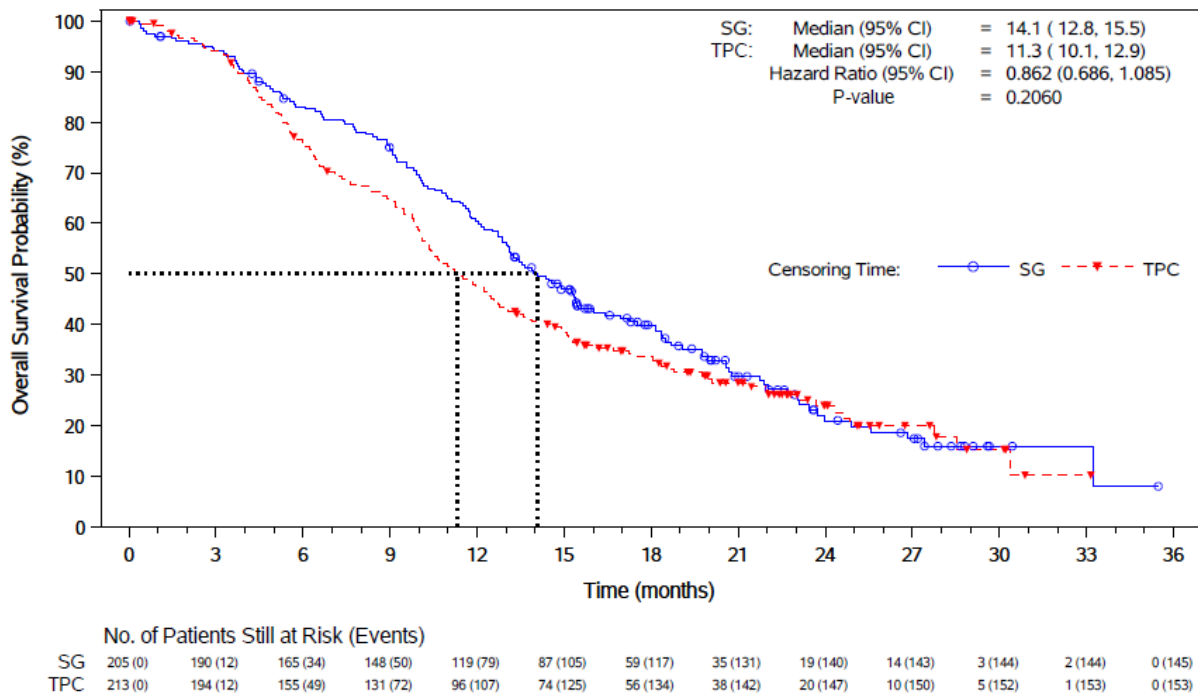


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Datenschnitt: 01.07.2022

I Anhang C.2 Morbidität

I Anhang C.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

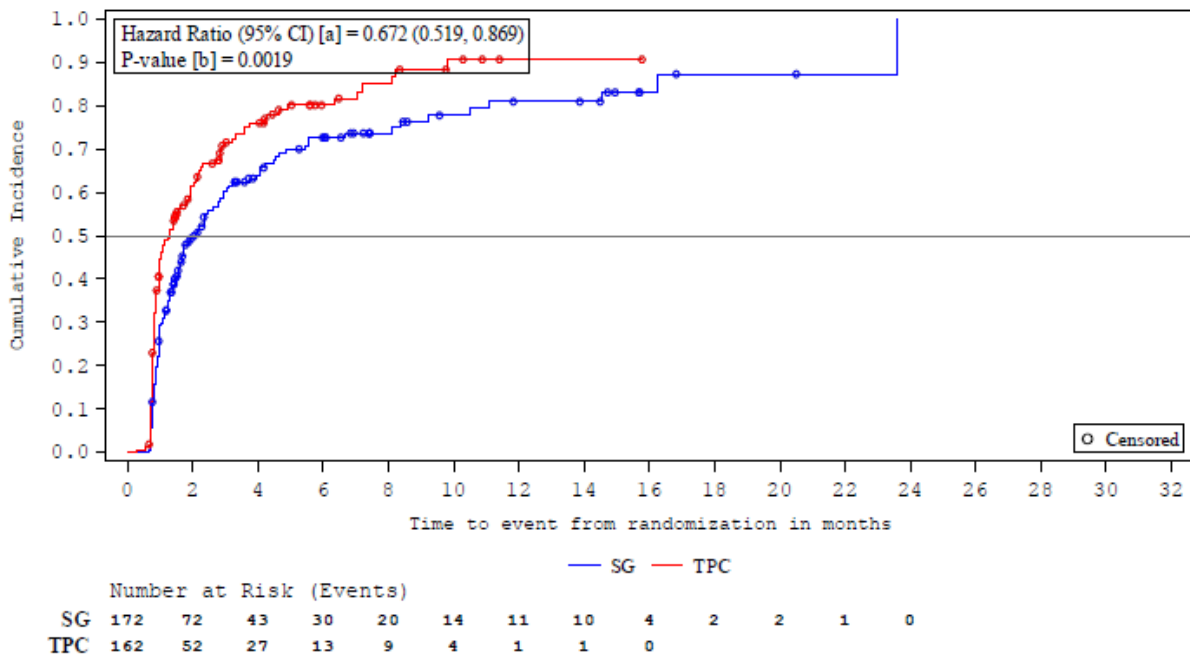


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

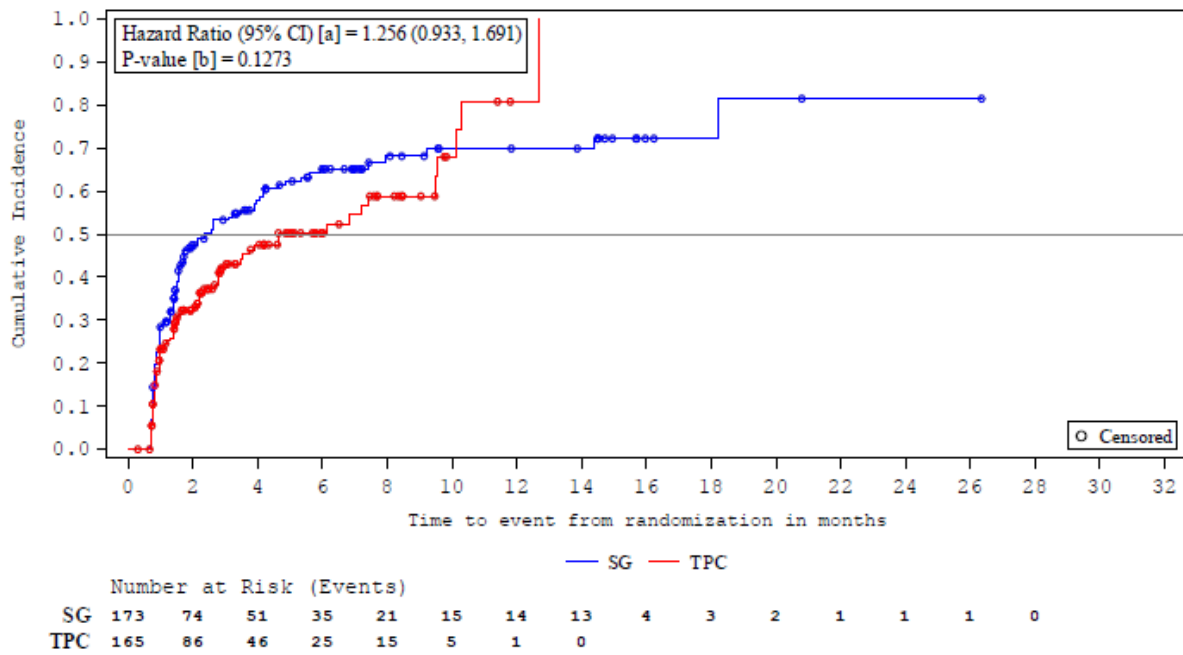


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

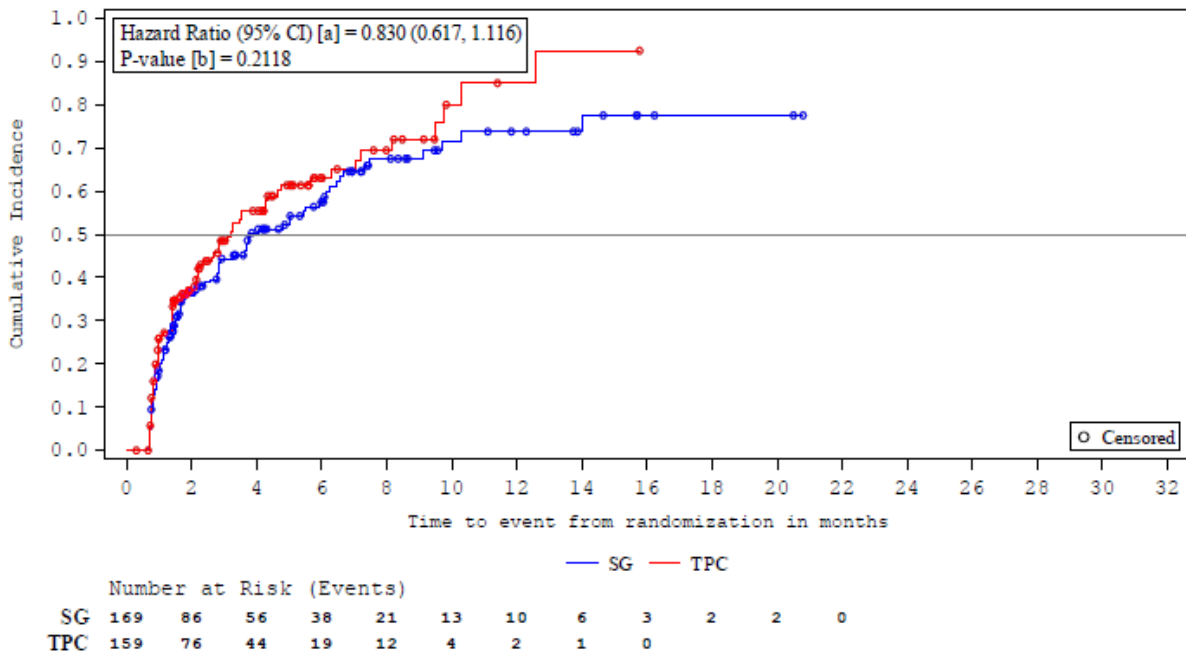


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

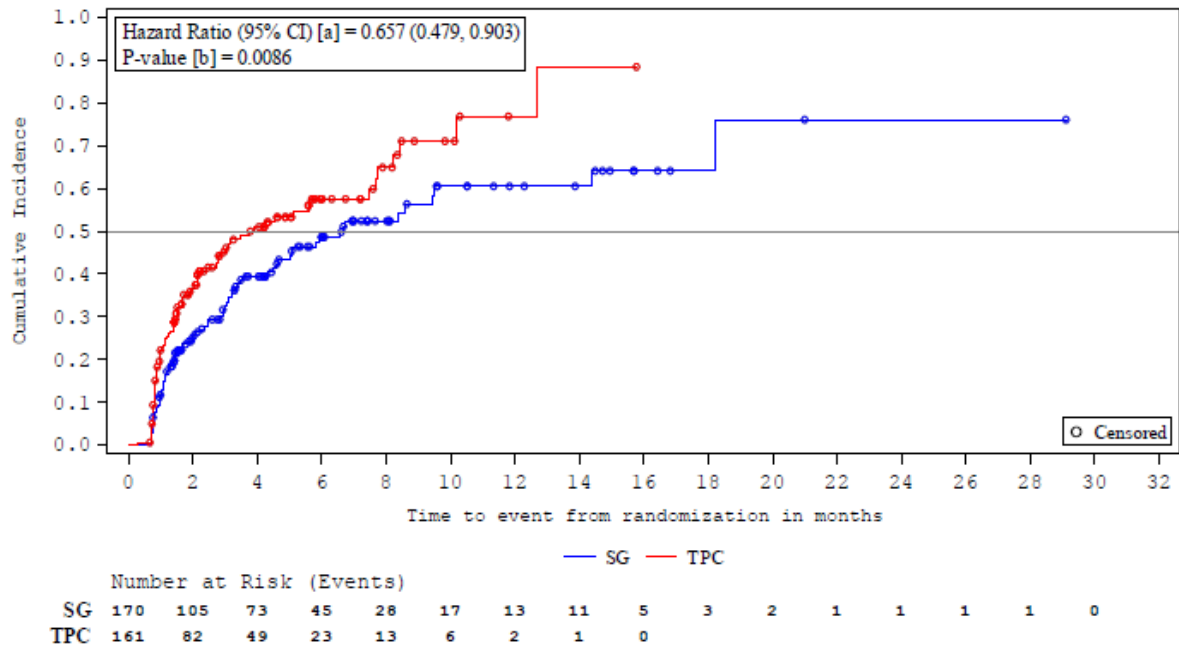


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

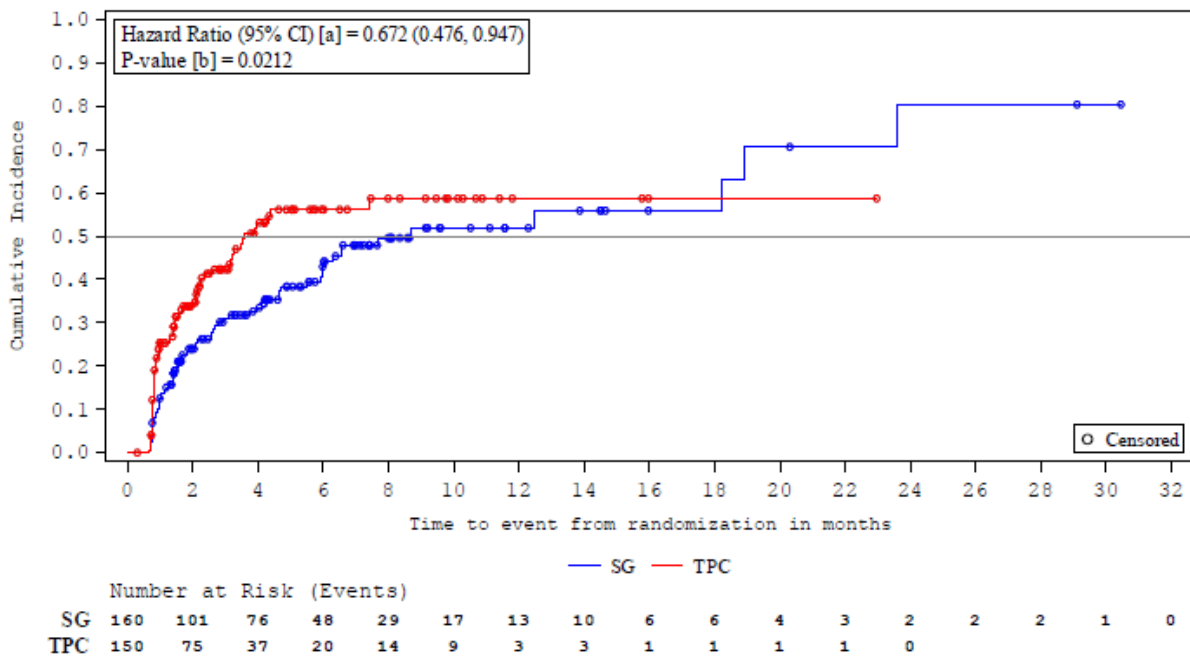


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

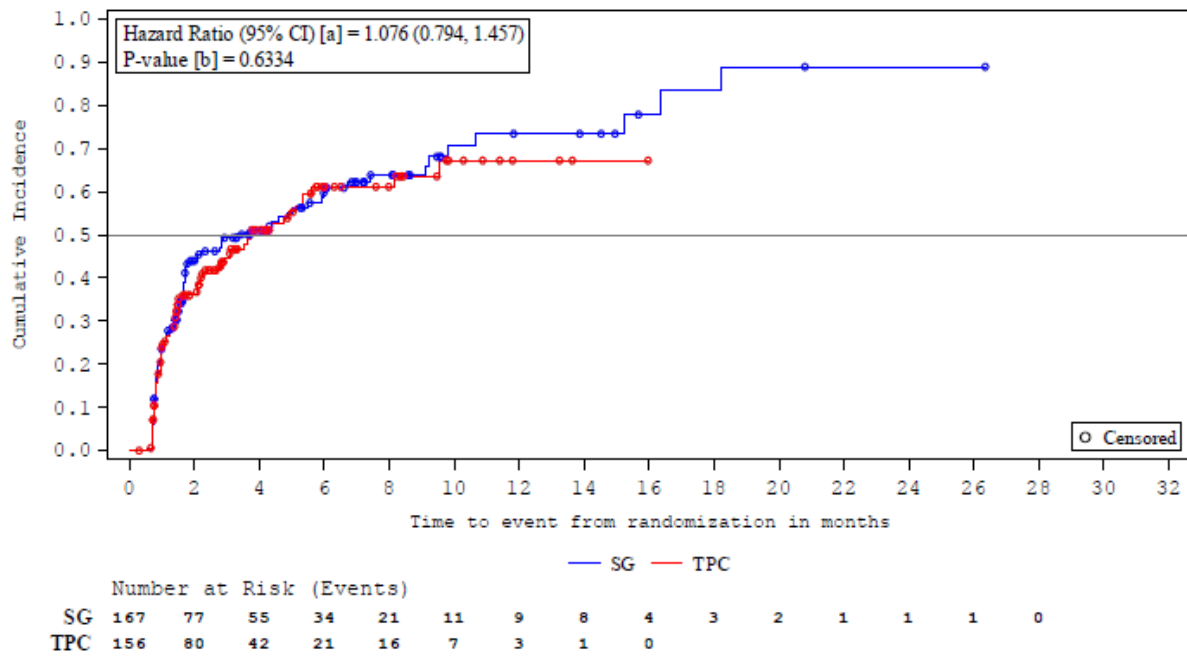


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

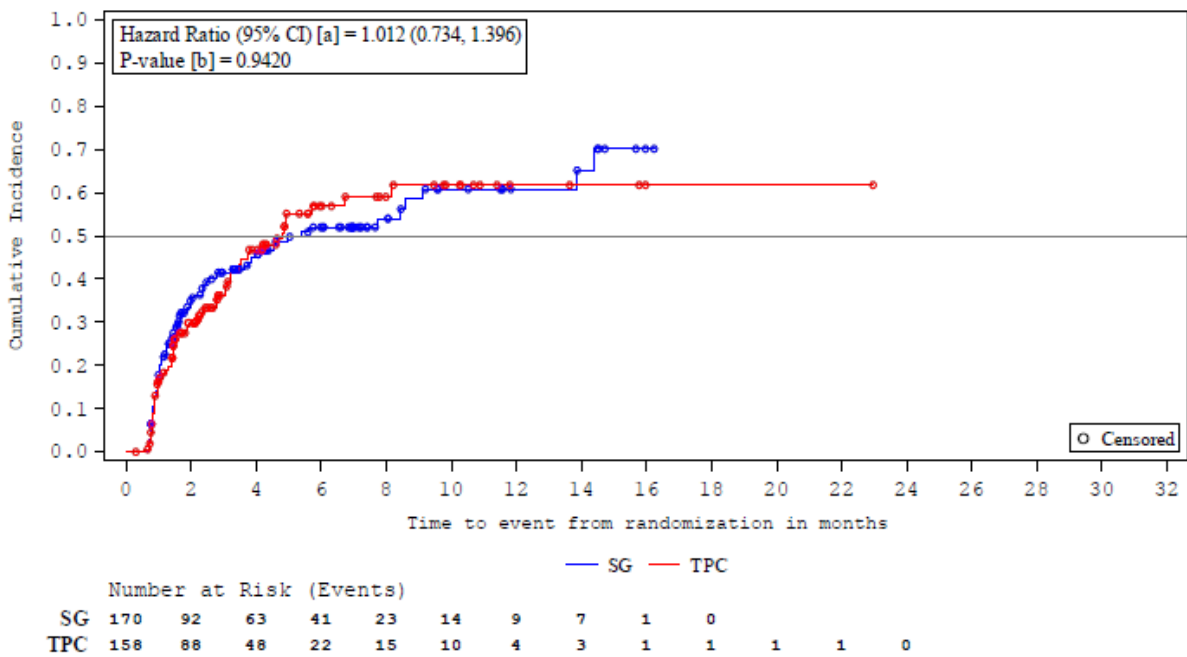


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

I Anhang C.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

I Anhang C.3.1 EORTC QLQ-C30

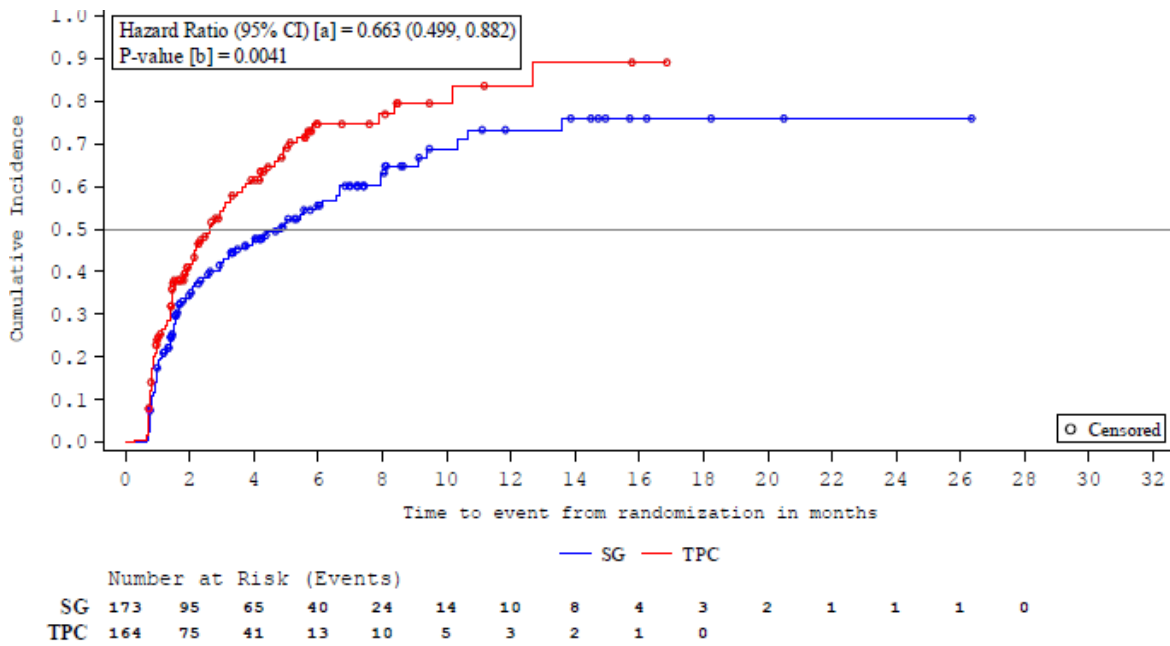


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

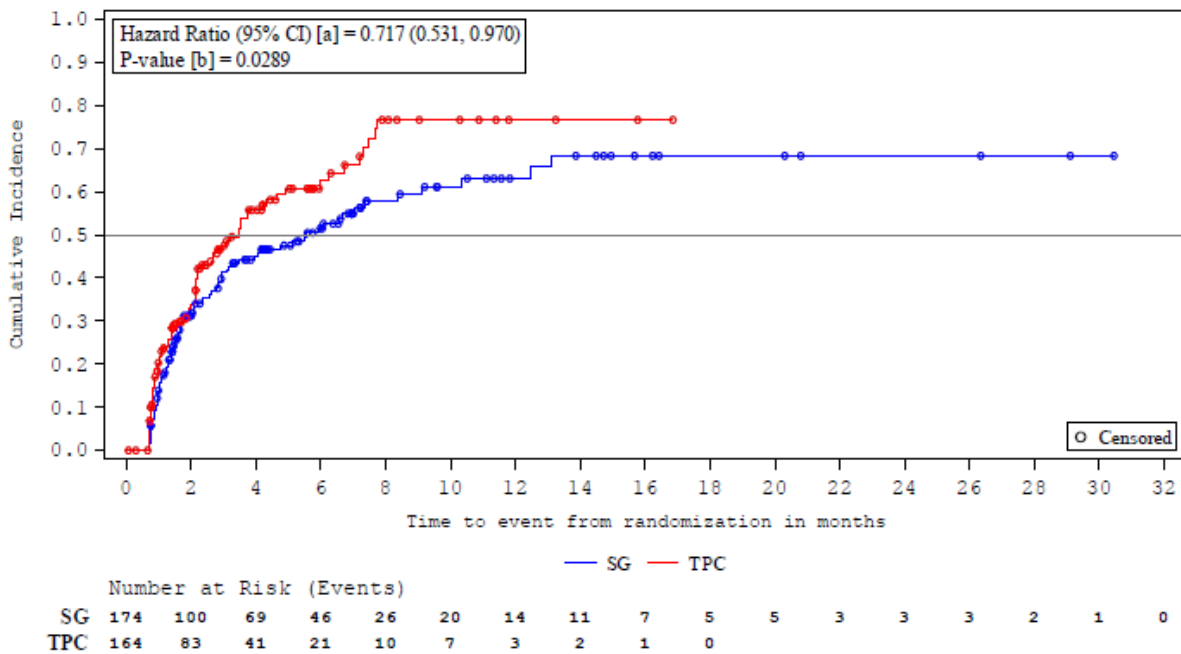


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

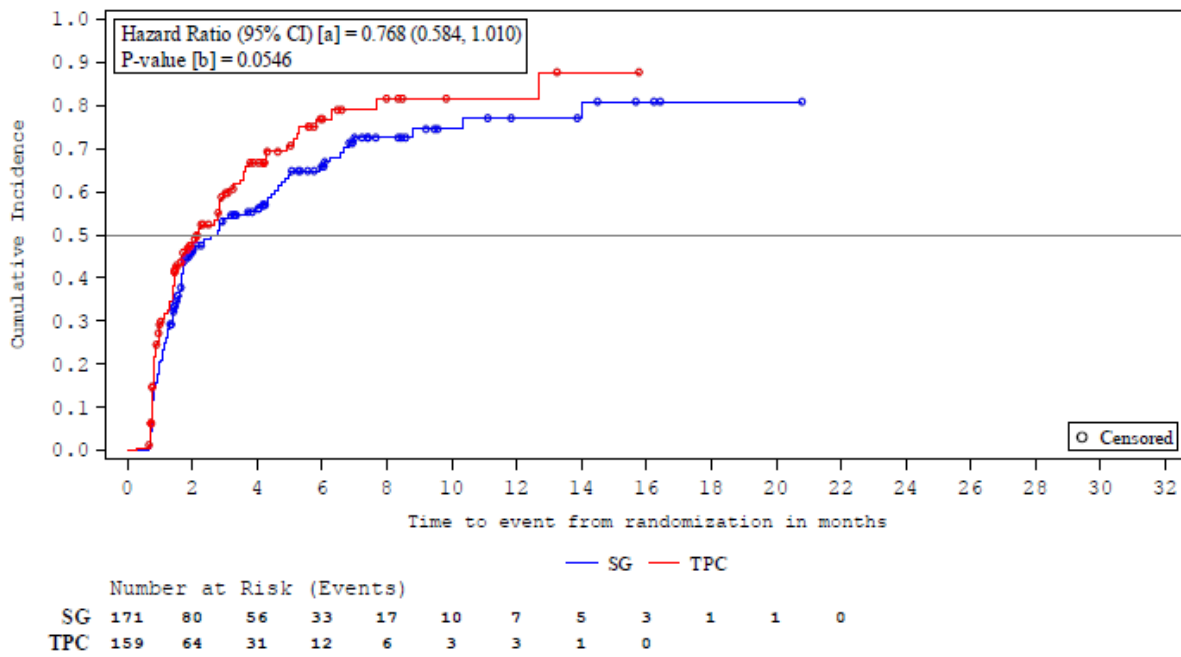


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

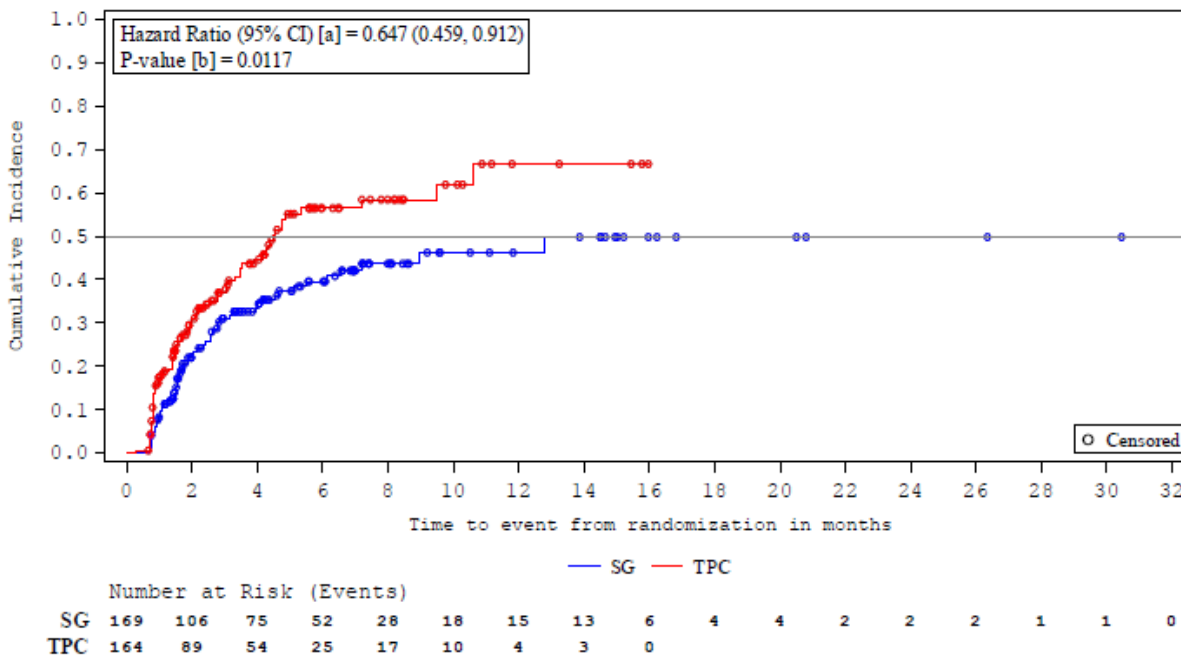


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

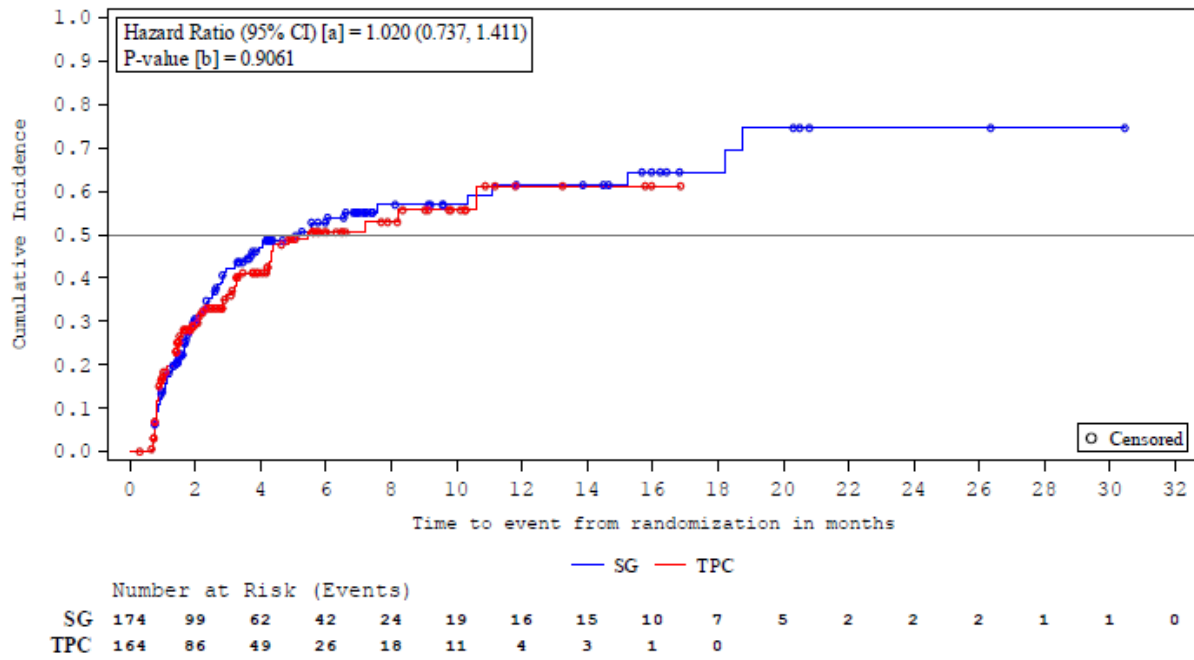


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

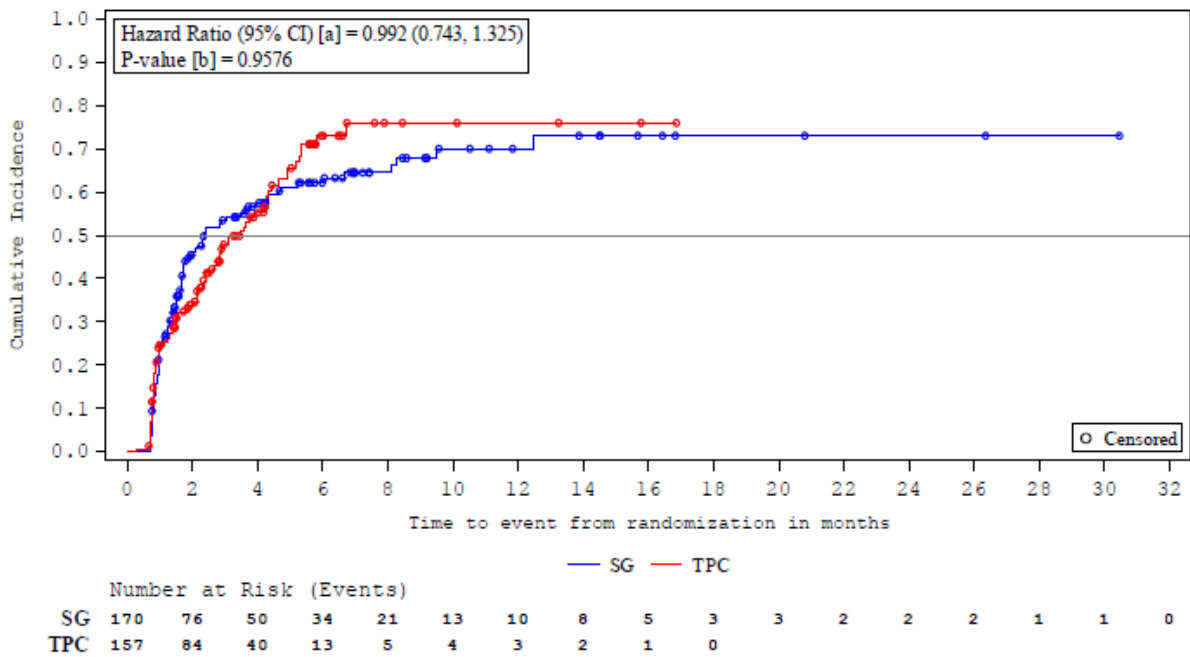


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Datenschnitt: 01.07.2022

I Anhang C.4 Nebenwirkungen

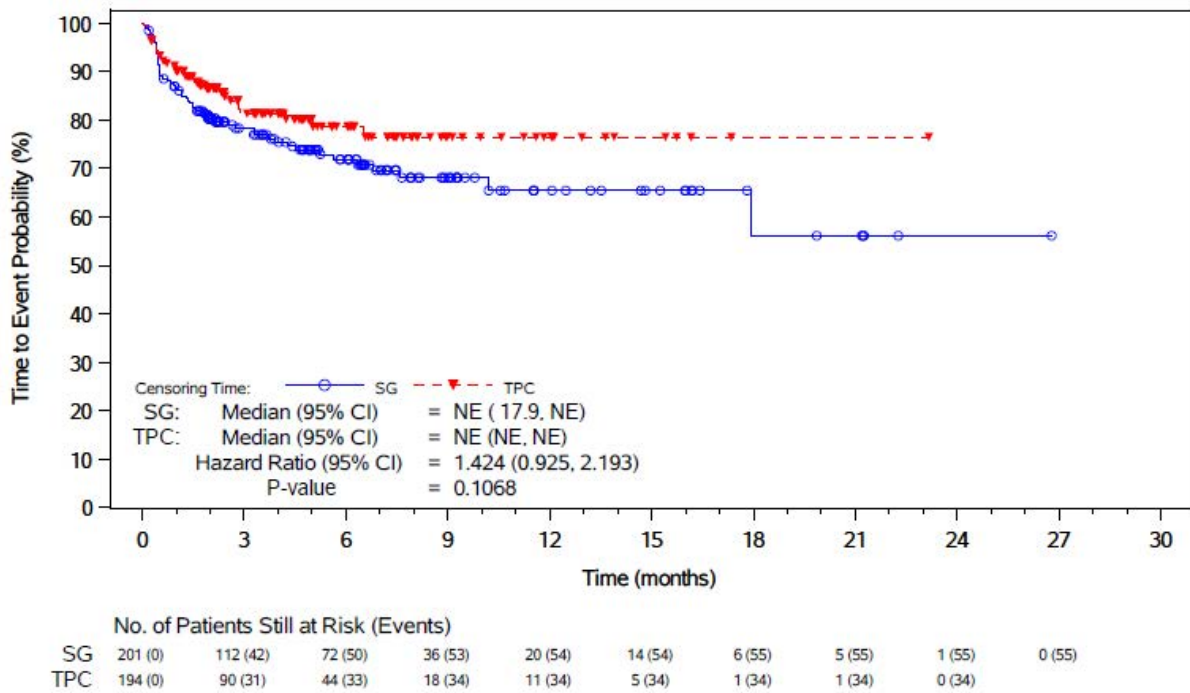


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Datenschnitt: 01.07.2022

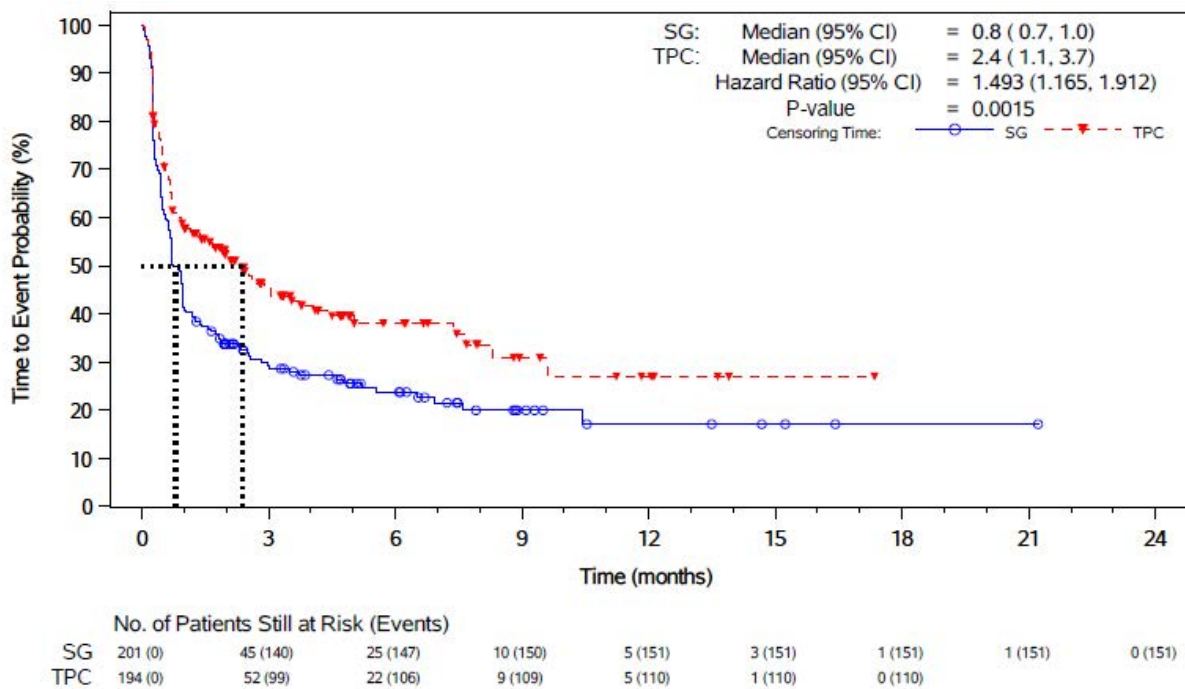


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Datenschnitt: 01.07.2022

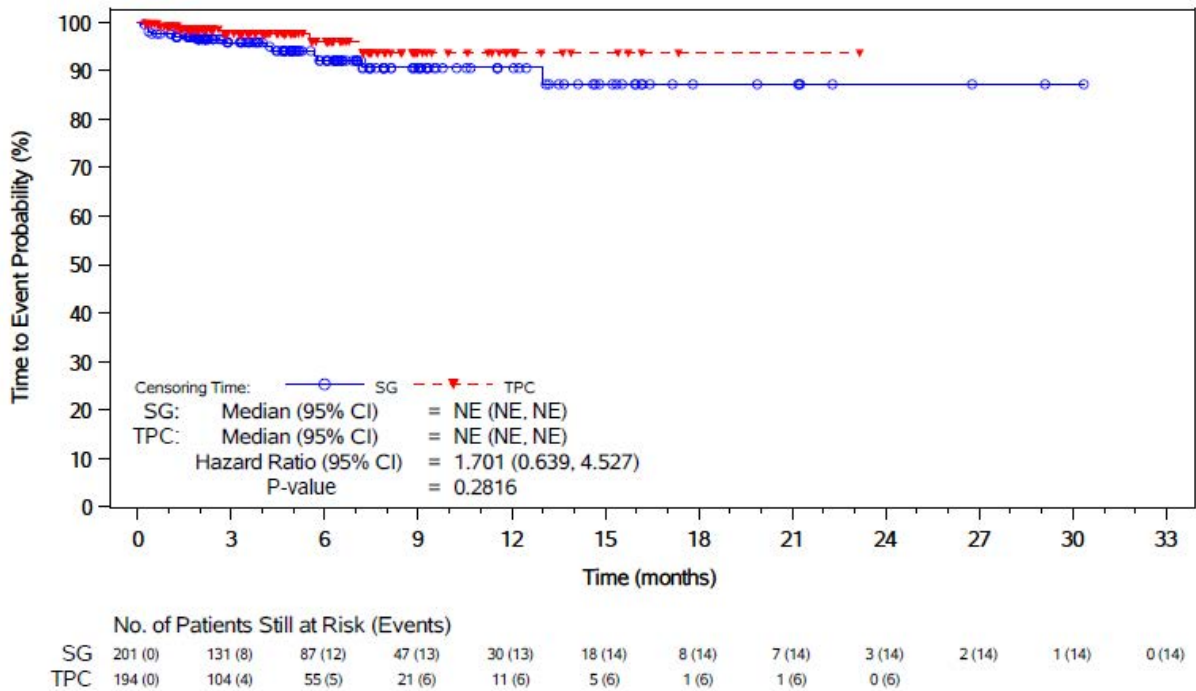


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Datenschnitt: 01.07.2022

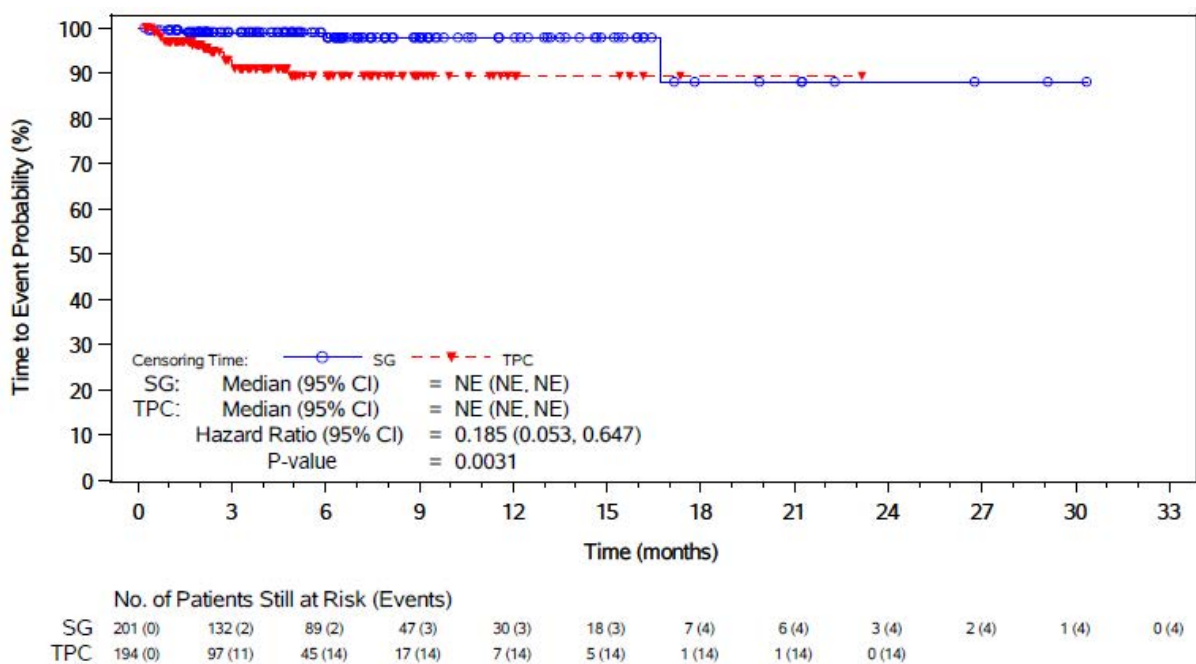


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs), Datenschnitt: 01.07.2022

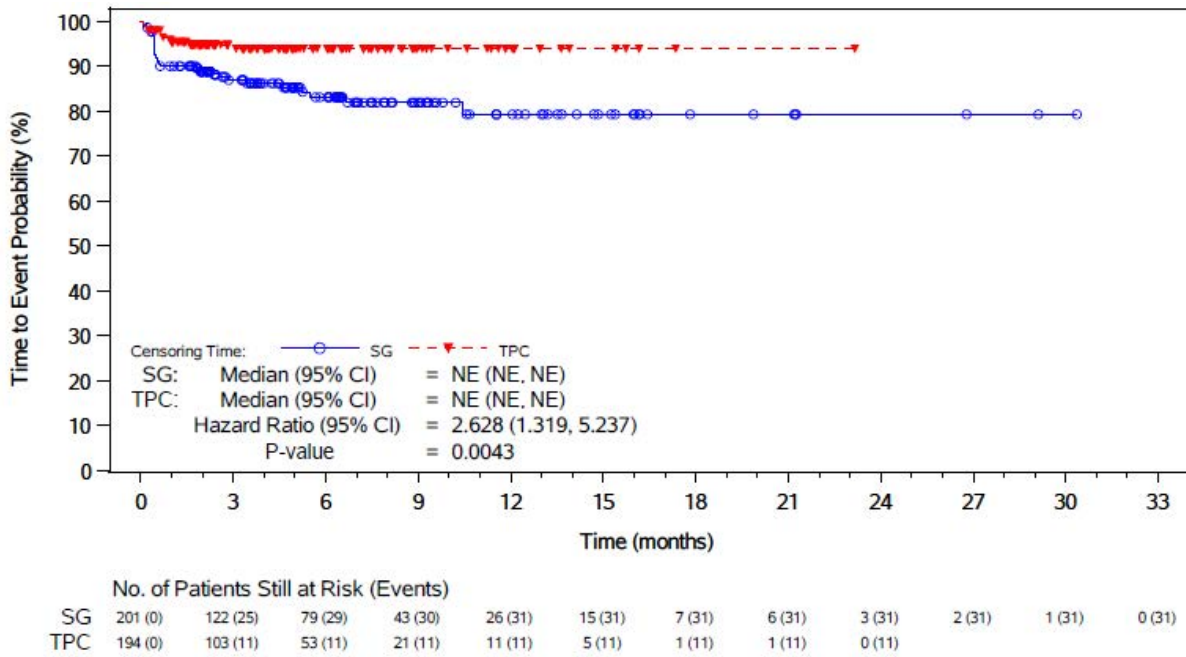


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, schwere UEs), Datenschnitt: 01.07.2022

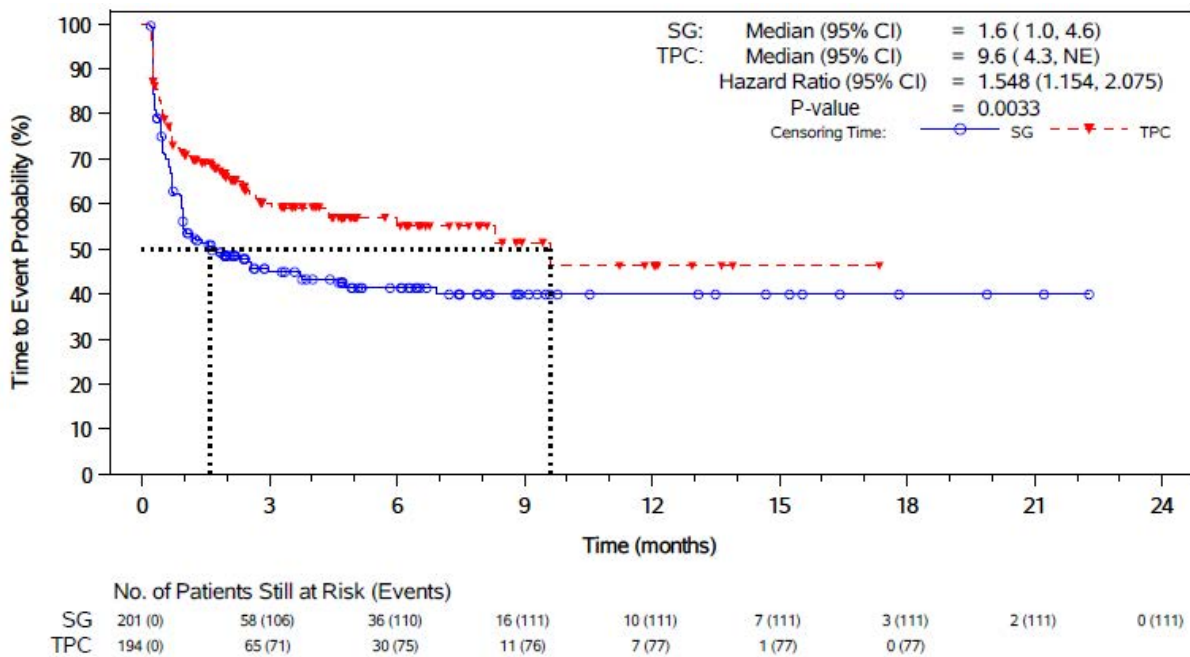


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT-Zusammenstellung des pU, schwere UEs), Datenschnitt: 01.07.2022

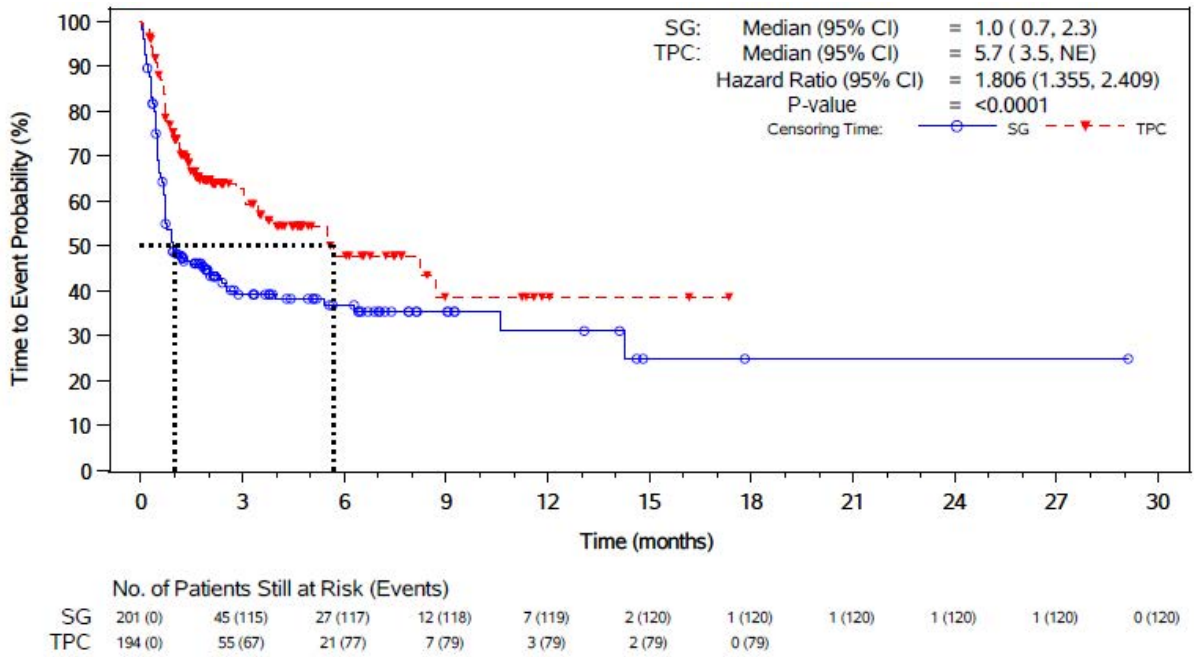


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Datenschnitt: 01.07.2022

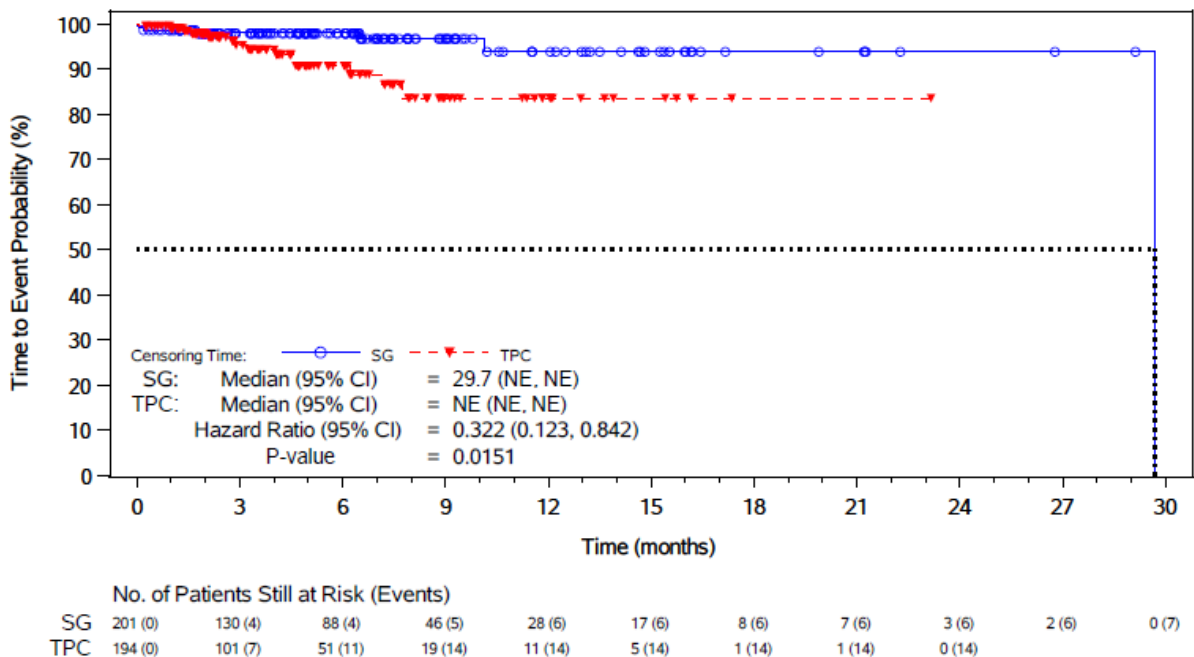


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Datenschnitt: 01.07.2022

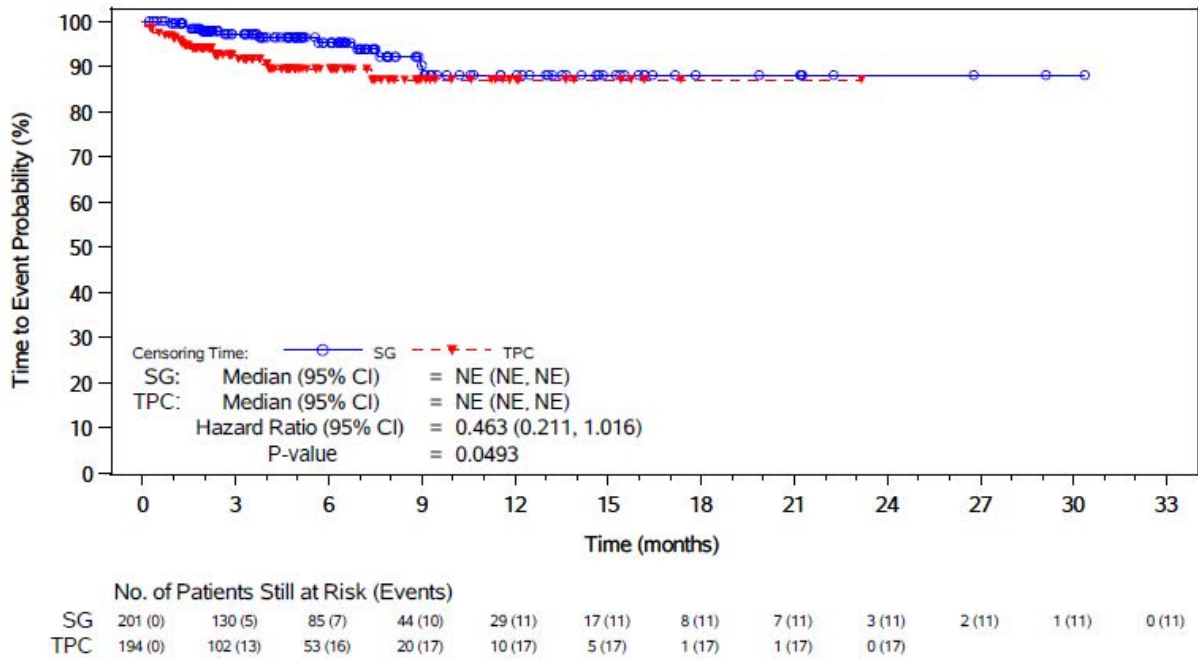


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Datenschnitt: 01.07.2022

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 201	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 194
TROPiCS-02		
Gesamtrate UEs	201 (100)	185 (95,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	165 (82,1)	118 (60,8)
Anämie	70 (34,8)	45 (23,2)
Febrile Neutropenie	12 (6,0)	11 (5,7)
Leukopenie	31 (15,4)	18 (9,3)
Lymphopenie	25 (12,4)	18 (9,3)
Neutropenie	142 (70,6)	101 (52,1)
Thrombozytopenie	12 (6,0)	21 (10,8)
Herzerkrankungen	15 (7,5)	15 (7,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (5,5)	11 (5,7)
Augenerkrankungen	17 (8,5)	16 (8,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	186 (92,5)	138 (71,1)
Bauch aufgetrieben	15 (7,5)	7 (3,6)
Abdominalschmerz	44 (21,9)	30 (15,5)
Schmerzen Oberbauch	21 (10,4)	12 (6,2)
Obstipation	67 (33,3)	48 (24,7)
Diarrhoe	120 (59,7)	49 (25,3)
Mundtrockenheit	13 (6,5)	5 (2,6)
Dyspepsie	14 (7,0)	5 (2,6)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	10 (5,0)	8 (4,1)
Übelkeit	120 (59,7)	64 (33,0)
Stomatitis	17 (8,5)	17 (8,8)
Erbrechen	50 (24,9)	27 (13,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	150 (74,6)	134 (69,1)
Asthenie	47 (23,4)	39 (20,1)
Ermüdung	78 (38,8)	66 (34,0)
Schleimhautentzündung	19 (9,5)	13 (6,7)
Ödem peripher	12 (6,0)	9 (4,6)
Schmerz	10 (5,0)	9 (4,6)
Fieber	36 (17,9)	32 (16,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	21 (10,4)	17 (8,8)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 201	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 194
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	76 (37,8)	55 (28,4)
Harnwegsinfektion	17 (8,5)	18 (9,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (9,5)	17 (8,8)
Untersuchungen	64 (31,8)	61 (31,4)
Alaninaminotransferase erhöht	23 (11,4)	13 (6,7)
Aspartataminotransferase erhöht	25 (12,4)	22 (11,3)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	17 (8,5)	17 (8,8)
Bilirubin im Blut erhöht	7 (3,5)	12 (6,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	11 (5,5)	6 (3,1)
Gewicht erniedrigt	12 (6,0)	11 (5,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	88 (43,8)	69 (35,6)
Appetit vermindert	47 (23,4)	44 (22,7)
Hyperglykämie	6 (3,0)	13 (6,7)
Hypokaliämie	24 (11,9)	8 (4,1)
Hypomagnesiämie	13 (6,5)	7 (3,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	84 (41,8)	85 (43,8)
Arthralgie	27 (13,4)	25 (12,9)
Rückenschmerzen	27 (13,4)	24 (12,4)
Knochenschmerzen	13 (6,5)	16 (8,2)
Muskelspasmen	15 (7,5)	10 (5,2)
Muskuläre Schwäche	10 (5,0)	8 (4,1)
Myalgie	11 (5,5)	17 (8,8)
Schmerz in einer Extremität	12 (6,0)	13 (6,7)
Erkrankungen des Nervensystems	74 (36,8)	84 (43,3)
Schwindelgefühl	18 (9,0)	10 (5,2)
Dysgeusie	10 (5,0)	10 (5,2)
Kopfschmerzen	30 (14,9)	27 (13,9)
Periphere Neuropathie	9 (4,5)	18 (9,3)
Paraesthesie	7 (3,5)	14 (7,2)
Periphere sensorische Neuropathie	9 (4,5)	14 (7,2)
Psychiatrische Erkrankungen	25 (12,4)	27 (13,9)
Schlaflosigkeit	12 (6,0)	12 (6,2)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	17 (8,5)	18 (9,3)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 201	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 194
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (5,0)	5 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	86 (42,8)	59 (30,4)
Husten	23 (11,4)	13 (6,7)
Dyspnoe	40 (19,9)	29 (14,9)
Epistaxis	17 (8,5)	4 (2,1)
Rhinorrhoe	11 (5,5)	4 (2,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	120 (59,7)	79 (40,7)
Alopezie	98 (48,8)	45 (23,2)
Trockene Haut	13 (6,5)	8 (4,1)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	4 (2,0)	14 (7,2)
Pruritus	24 (11,9)	4 (2,1)
Ausschlag	16 (8,0)	9 (4,6)
Gefäßerkrankungen	31 (15,4)	27 (13,9)
Hypertonie	12 (6,0)	9 (4,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin c. MedDRA-Version 24.0 (oder höher); SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A des Dossiers übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 201	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 194
TROPiCS-02		
Gesamtrate SUEs	55 (27,4)	34 (17,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (7,5)	12 (6,2)
Febrile Neutropenie	8 (4,0)	10 (5,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (10,4)	6 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (9,5)	8 (4,1)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin c. MedDRA-Version 24.0 (oder höher); SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A des Dossiers übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 201	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 194
TROPiCS-02		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	151 (75,1)	110 (56,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	115 (57,2)	83 (42,8)
Anämie	16 (8,0)	5 (2,6)
Febrile Neutropenie	12 (6,0)	11 (5,7)
Leukopenie	20 (10,0)	11 (5,7)
Neutropenie	104 (51,7)	75 (38,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (15,4)	11 (5,7)
Diarrhoe	19 (9,5)	3 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (10,0)	12 (6,2)
Fatigue	12 (6,0)	6 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (10,4)	8 (4,1)
Untersuchungen	12 (6,0)	8 (4,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (8,5)	6 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (3,5)	14 (7,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (5,5)	17 (8,8)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin c. MedDRA-Version 24.0 (oder höher); SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A des Dossiers übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 201	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 194
TROPiCS-02		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	14 (7,0)	6 (3,1)
Blood and lymphatic system disorders	3 (1,5)	1 (0,5)
Neutropenia	2 (1,0)	0 (0)
Anaemia	1 (0,5)	0 (0)
Leukopenia	1 (0,5)	0 (0)
Thrombocytopenia	0 (0)	1 (0,5)
Gastrointestinal disorders	3 (1,5)	0 (0)
Abdominal pain	1 (0,5)	0 (0)
Colitis	1 (0,5)	0 (0)
Neutropenic colitis	1 (0,5)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	3 (1,5)	0 (0)
Asthenia	2 (1,0)	0 (0)
General physical health deterioration	1 (0,5)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	1 (0,5)	1 (0,5)
Hyperbilirubinaemia	1 (0,5)	1 (0,5)
Infections and infestations	3 (1,5)	1 (0,5)
Pneumonia	1 (0,5)	1 (0,5)
COVID-19 pneumonia	1 (0,5)	0 (0)
Diverticulitis	1 (0,5)	0 (0)
Investigations	1 (0,5)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,5)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,5)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0)	1 (0,5)
Decreased appetite	0 (0)	1 (0,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0,5)	0 (0)
Muscular weakness	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 201	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 194
Nervous system disorders	1 (0,5)	3 (1,5)
Polyneuropathy	0 (0)	2 (1,0)
Nervous system disorder	1 (0,5)	0 (0)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0)	1 (0,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0,5)	0 (0)
Pleural effusion	1 (0,5)	0 (0)
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Anhang 4-G zu Modul 4 A des Dossiers übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von SG sind in der Fachinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben.

SG darf Patienten nur von Ärzten verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, die/das über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen/verfügt. Die Verabreichung muss in einer Umgebung stattfinden, in der eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation sofort verfügbar ist.

Die empfohlene Dosis von SG beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion einmal wöchentlich jeweils an Tag 1 und Tag 8 von 21-tägigen Behandlungszyklen. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, bis eine Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Vor jeder Dosis SG wird eine Behandlung zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen und zur Vermeidung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, CINV) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Infusionsrate von SG sollte reduziert bzw. die Infusion unterbrochen werden, wenn bei Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt. Wenn lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen auftreten, sollte SG dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Anpassungen der Dosis zur Beherrschung von Nebenwirkungen von SG sind in der Fachinformation. Die Dosis von SG sollte nicht wieder erhöht werden, nachdem eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen vorgenommen wurde.

SG ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es muss von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt werden, das in der Handhabung von Krebstherapien erfahren ist. Es muss als intravenöse Infusion und darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

SG kann eine schwere oder lebensbedrohliche Neutropenie verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In klinischen Studien mit SG wurden tödliche Infektionen im Zusammenhang mit einer Neutropenie beobachtet. SG sollte nicht angewendet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl an Tag 1 eines beliebigen Zyklus unter $1.500/\text{mm}^3$ liegt oder wenn die Neutrophilenzahl an Tag 8 eines beliebigen Zyklus unter $1.000/\text{mm}^3$ liegt. Daher wird empfohlen, das Blutbild des Patienten während der Behandlung gemäß

klinischer Indikation zu überwachen. SG sollte im Falle von neutropenischem Fieber nicht angewendet werden. Im Falle einer schweren Neutropenie kann eine Behandlung mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) und Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

SG kann schwere Diarrhoe verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In manchen Fällen wurde beobachtet, dass Diarrhoe zu Dehydratation und infolgedessen zu akuter Nierenschädigung geführt hat. SG sollte nicht angewendet werden, wenn zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung eine Diarrhoe Grad 3 – 4 vorliegt. Die Behandlung sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn sich die Diarrhoe auf \leq Grad 1 gebessert hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Zu Beginn der Diarrhoe und wenn keine infektiöse Ursache ermittelt werden kann, sollte eine Behandlung mit Loperamid eingeleitet werden. Je nach klinischer Indikation können weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten) ergriffen werden.

Patienten, die nach Behandlung mit SG eine überschießende cholinerge Reaktion zeigen (z. B. abdominaler Krampf, Diarrhoe, übermäßiger Speichelfluss usw.), können bei nachfolgenden Behandlungen mit SG eine entsprechende Behandlung (z. B. mit Atropin) erhalten.

Die weiteren Vorgaben sind der Fachinformation zu entnehmen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Literatur.....	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
--	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
nab	albumingebundene Nanopartikel-Formulierung
PEG	Polyethylenglycol
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TRM	Tumorregister München
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Mammakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Sacituzumab govitecan [1]. Demnach ist Sacituzumab govitecan im neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor(HR)-positivem, humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

Für das Anwendungsgebiet wird in der vorliegenden Bewertung auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass

- keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht und
- eine (neo)adjuvante Chemotherapie als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt wird, sofern sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt.

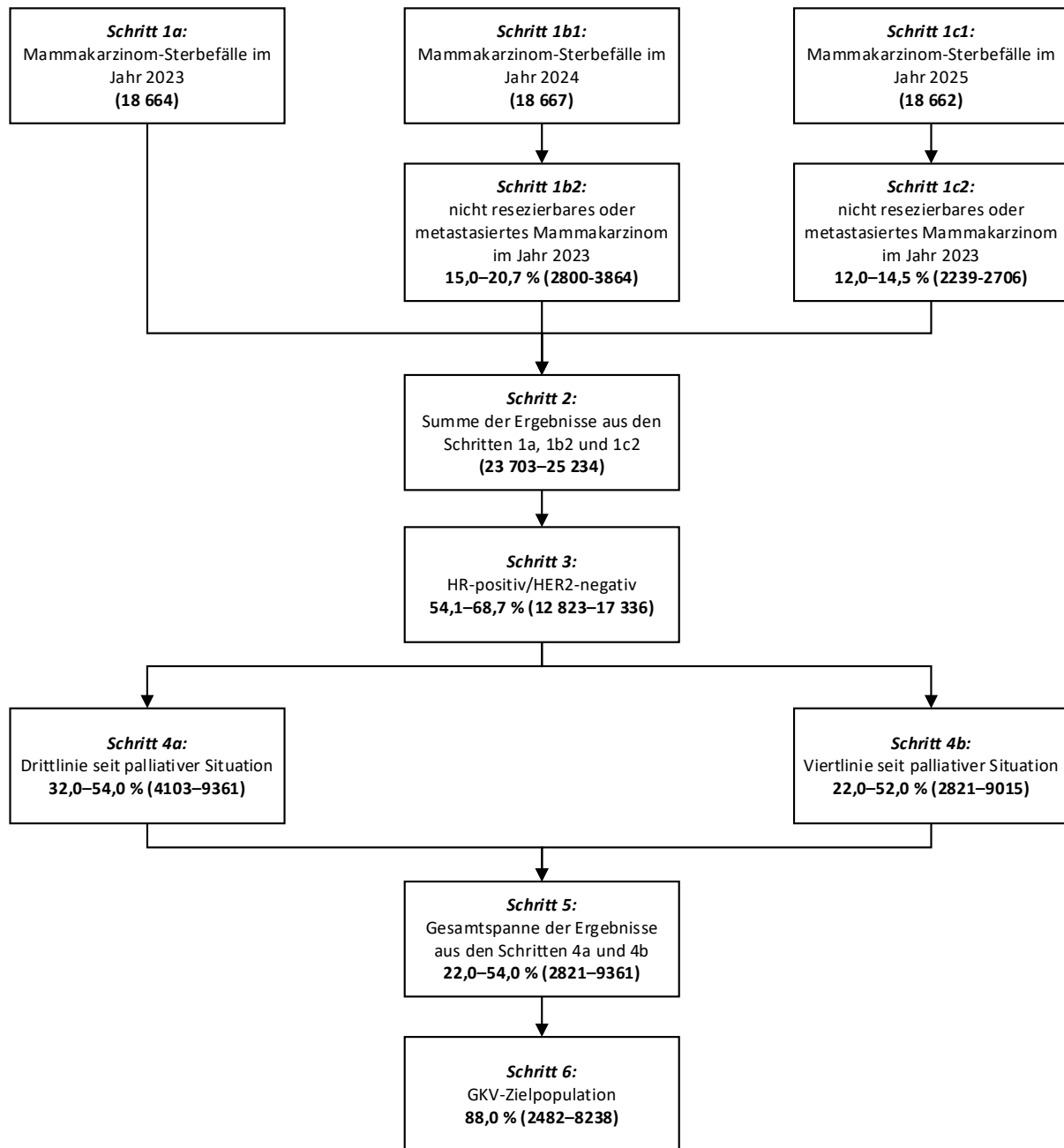
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf nach neuen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem bzw. metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom. Dabei legt er den Fokus des therapeutischen Bedarfs auf neue Therapieoptionen mit besserer Antitumoraktivität und verträglichen Toxizitätsprofilen, die die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erhalten.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;
HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritte 1a bis 2: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Mammakarzinom im Jahr 2023

Der pU wählt zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation einen mortalitätsbasierten Ansatz. Als Ausgangsbasis seiner Berechnungen

prognostiziert der pU die Anzahl der Mammakarzinom-Sterbefälle für das Jahr 2023. Dazu zieht er die aus einer Abfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) angegebenen rohen Sterberaten für das Jahr 2020 aufgeteilt nach Geschlecht heran [2]. Unter der Annahme von seitdem konstanten Sterberaten überträgt der pU diese auf die Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) nach Geschlecht zum Stichtag 31.12.2023 [3] und gibt somit eine Anzahl von 18 664 Mammakarzinom-Sterbefällen für das Jahr 2023 an.

Zudem berücksichtigt der pU zusätzlich Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2024 mit Mammakarzinom versterben werden und sich im Jahr 2023 im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium befunden haben. Dazu schätzt der pU zunächst analog zu seinem Vorgehen für das Jahr 2023 die Mammakarzinom-Sterbefälle für das Jahr 2024 (18 667). Anschließend bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom, die 1 Jahr nach Metastasierung bzw. nach Erstdiagnose im metastasierten Stadium noch leben. Hierzu zieht er einen vom Tumorregister München (TRM) [4] (Diagnosejahre: 2012 bis 2020) angegebenen Anteilswert von 61,6 % für Patientinnen mit Mammakarzinom ohne Metastase bei Erstdiagnose (M0) und 73,5 % für Patientinnen mit Mammakarzinom mit Metastase bei Erstdiagnose (M1) heran. 2 Jahre nach Metastasierung beträgt das angegebene Gesamtüberleben 40,9 % (M0) bzw. 58,5 % (M1). Von den Anteilswerten nach 1 Jahr zieht der pU die Anteilswerte nach 2 Jahren ab und nimmt somit an, dass bei 15,0 % bis 20,7 % der Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2024 versterben werden, im Jahr 2023 bereits eine nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung vorlag.

Weiterhin berücksichtigt der pU die Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2025 mit Mammakarzinom versterben werden und sich im Jahr 2023 im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium befunden haben. Die zusätzliche Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2025 versterben werden, schätzt der pU analog zu seinem Vorgehen für das Jahr 2024. Dazu prognostiziert er eine Anzahl von 18 662 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2025 versterben werden. Danach bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die 2 Jahre nach Metastasierung bzw. nach Erstdiagnose im metastasierten Stadium noch leben (40,9 % [M0] bzw. 58,5 % [M1]) [4]. 3 Jahre nach Metastasierung beträgt das angegebene Gesamtüberleben 28,9 % (M0) bzw. 44 % (M1). Daraus bildet der pU erneut die Differenz und nimmt an, dass bei 12 % bis 14,5 % der verbleibenden Patientinnen und Patienten bereits im Jahr 2023 eine nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung vorlag.

Abschließend bildet der pU eine Gesamtanzahl aus den Schritten 1a, 1b2 und 1c2.

Schritt 3: HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom setzt der pU mit Verweis auf weitere Auswertungen eine Spanne von 54,1 % bis 68,7 % an [4-7].

Die untere Grenze basiert auf einer Auswertung (Datenschnitt 31.10.2015) der deutschen Kohortenstudie des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) [5], in der 754 (54,1 %) von 1395 Patientinnen mit palliativer Erstlinientherapie ein HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom aufwiesen.

Die obere Grenze basiert auf der Auswertung des TRM zum Überleben ab Metastasierung mit Datenstand 07.09.2021 [4]. Daraus entnimmt der pU zunächst einen Anteil für Patientinnen mit M0 bei Erstdiagnose und späterer Metastasierung von 67,7 % (3446 / 5092) und für Patientinnen mit M1 bei Erstdiagnose von 70,2 % (2368 / 3373). Anschließend berechnet der pU auf Basis der absoluten Zahlen für die obere Grenze einen kombinierten Anteil von 68,7 % $([3446 + 2368] / [5092 + 3373])$ für Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom.

Schritt 4: Therapielinien

Der pU berücksichtigt dem Anwendungsgebiet [1] entsprechend Patientinnen und Patienten, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben. Dem pU zufolge befinden sich die Patientinnen und Patienten

- entweder in der Drittlinie, sofern sie eine (neo)adjuvante endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie und 2 zusätzliche systemische Therapielinien gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben (siehe Schritt 4a),
- oder in der Viertlinie, sofern sie sowohl die endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie als auch nachfolgende systemische Therapien in der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben (siehe Schritt 4b).

Schritt 4a: Drittlinie seit palliativer Situation

Für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Drittlinientherapie seit palliativer Situation erhalten, verweist der pU erneut auf die Auswertung des TMK [5] zu 445 Patientinnen, die bis zum 31.12.2012 eine Erstlinientherapie seit palliativer Situation begonnen haben. Dieser Auswertung entnimmt er für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom einen Anteil von 32 %, mit bekannter Chemotherapie in der Drittlinie. Diesen Anteilswert veranschlagt der pU für die untere Grenze. Zudem liest der pU aus der Publikation grafisch ab, dass weitere ca. 22 % der Patientinnen potenziell für eine Drittlinientherapie infrage kamen oder Lost to Follow-up

waren. Für die obere Grenze addiert der pU diesen Anteilswert zu demjenigen der unteren Grenze und gibt als Ergebnis 54 % an.

Schritt 4b: Viertlinie seit palliativer Situation

Für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Viertlinientherapie seit palliativer Situation erhalten, geht der pU analog zur Bestimmung des Anteils in Schritt 4a vor. Basierend auf der Auswertung des TMK [5] entnimmt der pU für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom einen Anteil von 22 % mit bekannter Chemotherapie in der Viertlinie. Diesen Anteilswert veranschlagt der pU für die untere Grenze. Zudem liest der pU aus der Publikation grafisch ab, dass weitere ca. 30 % der Patientinnen potenziell für eine Viertlinientherapie infrage kamen oder Lost to Follow-up waren. Für die obere Grenze addiert der pU diesen Anteilswert zu demjenigen der unteren Grenze und gibt als Ergebnis 52 % an.

Schritt 5: Gesamtspanne der Ergebnisse aus den Schritten 4a und 4b

Der pU bildet aus den Schritten 4a und 4b eine Gesamtspanne von insgesamt 22 % (untere Grenze aus Schritt 4b) bis 54 % (obere Grenze aus Schritt 4a) und überträgt diese auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88 % [8,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 2482 bis 8238 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten jedoch mit Unsicherheit behaftet. Auf die wesentlichen Aspekte wird im Folgenden näher eingegangen:

Zu Schritten 1b2 und 1c2: nicht resezierbares oder metastasiertes Mammakarzinom im Jahr 2023

Der pU liefert keine explizite Begründung, weshalb er von den Anteilswerten der Patientinnen, die 1 Jahr (betrifft Schritt 1b2) bzw. 2 Jahre (betrifft Schritt 1c2) nach Metastasierung bzw. nach Erstdiagnose im metastasierten Stadium noch leben, die entsprechenden Anteilswerte des jeweiligen Folgejahrs abzieht. Diese vom pU gebildeten Differenzen stellen die Anteile der Patientinnen dar, die – gezählt ab Metastasierung bzw. Erstdiagnose im metastasierten Stadium – im 2. bzw. 3. Jahr versterben. Diese Differenzen sind somit auf die Anzahlen der Patientinnen anwendbar, bei denen das Stadium M1 festgestellt wurde, nicht jedoch auf die Anzahlen der Mammakarzinom-Sterbefälle.

Zu Schritt 2: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 1a, 1b2 und 1c2

Der pU geht davon aus, dass es sich bei der in diesem Schritt gebildeten Summe um die gesamte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Mammakarzinom im Betrachtungsjahr 2023 handelt. Jedoch beziehen sich die Anteilswerte in den Schritten 1b2 und 1c2 ausschließlich auf das metastasierte Stadium, da sich die in der Quelle dargestellten Anteilswerte auf das Überleben ab Metastasierung beziehen. Zudem weist ein nicht zu vernachlässigender Anteil (beispielsweise Gesamtüberleben beim Mammakarzinom von 4 Jahren ab M1: 34,4 %) gemäß TRM ein Überleben ab Metastasierung > 3 Jahre auf [4]. Diese Fälle werden vom pU nicht berücksichtigt.

Zu Schritten 4a und 4b: Dritt- und Viertline

Wie der pU selbst anmerkt, besteht Unsicherheit der Anteilswerte basierend auf der Auswertung des TMK [5], da dieser Quelle Anteilswerte für eine Chemotherapie in Abhängigkeit von der Therapielinie zu entnehmen sind, die nicht ohne Weiteres auf den heutigen Versorgungskontext übertragbar sind: Beispielsweise 64 % der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Rezeptorstatus haben in der Erstlinie eine Chemotherapie erhalten [5]. Des Weiteren ist unklar, inwieweit die Anteilswerte aus der Auswertung des TMK [5] mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 3 bis maximal 8 Jahren ab Beginn einer palliativen Erstlinientherapie auf die vom pU berechnete Ausgangsbasis (Mammakarzinom-Sterbefälle der Jahre 2023 bis 2025) übertragbar sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für das Mammakarzinom nimmt der pU für die Jahre 2023 bis 2028 eine rohe Inzidenzrate von 166,9 pro 100 000 Frauen und 1,8 pro 100 000 Männer an, basierend auf dem Mittel der Jahre 2015 bis 2019 [2] sowie der Prognose für das Jahr 2022 [10]. Die mittlere rohe Inzidenzrate überträgt der pU zur Prognose der Neuerkrankungen auf die Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [3] nach Geschlecht zu den Stichtagen 31.12.2023 bis 31.12.2028. Bis zum Jahr 2028 rechnet der pU mit einer leichten Abnahme der Inzidenz. Mit Bezug auf die Daten des ZfKD für die Jahre 2015 bis 2019 geht der pU für die Jahre 2023 bis 2028 von einer leicht sinkenden mittleren rohen Prävalenzrate für Frauen aus. Da laut pU für Männer ein solcher

Trend nicht zu erkennen ist, geht er von einer mittleren rohen Prävalenzrate der Jahre 2015 bis 2019 aus und geht analog zu einem Vorgehen bei der Inzidenz vor.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Sacituzumab govitecan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben	2482–8238	Die Angabe ist insbesondere aus folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit einem Überleben ab Metastasierung > 3 Jahre bleiben vom pU unberücksichtigt ▪ unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte zum Erhalt einer Dritt- oder Viertlinientherapie aus der Auswertung des TMK auf die vom pU berechnete Ausgangsbasis aufgrund inzwischen abweichender Versorgungssituation sowie aufgrund potenziell abweichender Beobachtungsdauer
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TMK: Tumorregister Mammakarzinom			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Zur Herleitung der Kosten liefert der pU Angaben zu Sacituzumab govitecan, Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin (intravenös) sowie

- zu den Anthrazyklinen (jeweils in Monotherapie) Doxorubicin (nicht Polyethylenglycol[PEG]-liposomale sowie PEG-liposomale Formulierung) und Epirubicin und
- zu den Taxanen (jeweils in Monotherapie) Docetaxel und Paclitaxel (inkl. Paclitaxel als albumingebundene Nanopartikel-Formulierung [nab]).

Der pU berücksichtigt ausschließlich Monotherapien. Es sind zusätzlich Kombinationstherapien möglich, die laut Deutscher Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [11] bei hohem Remissionsdruck aufgrund stärkerer Beschwerden, fortgeschrittenen viszeralen Metastasen oder raschem Tumorwachstum durchgeführt werden sollten. Darüber hinaus wird sowohl in der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [12] als auch von der DGHO [11] darauf hingewiesen, dass als Alternative zur Kombinationschemotherapie die sequenzielle Applikation von einzelnen Zytostatika möglich ist. Zu Therapien mittels sequenzieller Applikationen macht der pU keine Angaben.

Vinorelbin ist in 2 Darreichungsformen verfügbar:

- Weichkapseln
- Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenös)

Für Vinorelbin (Weichkapseln) liefert der pU keine Angaben. Dies ist nachvollziehbar, da diese Darreichungsform unwirtschaftlicher ist als die intravenöse Darreichungsform.

Die vom pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) dargestellten Angaben zu Sacituzumab govitecan sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Trastuzumab-Deruxtecan, da dieser Wirkstoff nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Sacituzumab govitecan, Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin, Docetaxel, Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung), Paclitaxel und nab-Paclitaxel keine maximale Behandlungsdauer und / oder kumulative Gesamtdosis quantifiziert ist [1,13-19], wird dafür in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der in Kapitel II 2 aufgeführten Wirkstoffe entsprechen den Fachinformationen [1,13-22].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch der in Kapitel II 2 aufgeführten Wirkstoffe entsprechen den Fachinformationen [1,13-22]. Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche richtet, legt der pU die DuBois-Formel zugrunde sowie entsprechen seine Angaben den durchschnittlichen Körpermaßen für erwachsene Frauen (69,2 kg, 165,8 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [23].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sacituzumab govitecan und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2023 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Für Docetaxel lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 160 mg und 1-mal 20 mg) eine wirtschaftlichere und zweckmäßigere Stückelung als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 80 mg und 1-mal 20 mg) darstellen.
- Für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) lässt sich in der unteren Grenze mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 100 mg) eine zweckmäßigere aber weniger wirtschaftliche Stückelung als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 50 mg) darstellen. In der oberen Grenze lässt sich ebenfalls mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 150 mg) eine zweckmäßigere aber weniger wirtschaftliche Stückelung als die vom pU veranschlagte Stückelung (3-mal 50 mg) darstellen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU den Fachinformationen entnimmt [1,13-17,19-22], stellt er zu einem großen Teil korrekt dar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Vinorelbin, Doxorubicin und Epirubicin entstehen die vom pU für eine Infusionstherapie über mindestens 10 Minuten veranschlagten Kosten ggf. nicht, wenn diese Wirkstoffe über eine kürzere Zeit verabreicht werden [13,20,21].

Für Sacituzumab govitecan und Paclitaxel veranschlagt der pU Kosten für eine Infusionstherapie über mindestens 60 Minuten (Ziffer 02101 im einheitlichen Bewertungsmaßstab [EBM]). Davon abweichend können stattdessen auch Kosten für eine ambulante Betreuung über mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) veranschlagt werden, die höher liegen.

Für alle in Kapitel II 2 aufgeführten Wirkstoffe können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise die Überwachung von Laborwerten oder von kardiologischen Parametern, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,13-22] und die der pU nicht veranschlagt.

Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe setzt der pU Kosten in Höhe von 100 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate unter der Annahme an, dass für jede Behandlung eine Zubereitung erfolgt. Diese Kosten können abweichen [24,25]. Bei den 2 vom pU für Epirubicin und Eribulin herangezogenen Präparaten ist eine Verdünnung nicht zwingend notwendig, da es sich dabei um eine gebrauchsfertige Lösung handelt [16,22].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die in Kapitel II 2 aufgeführten Wirkstoffe. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Die vom pU angegebene Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient sind – mit Ausnahme von Capecitabin und Docetaxel – plausibel.

Für Capecitabin sind die angegebenen Arzneimittelkosten rechnerisch nicht nachvollziehbar und unterschätzt. Da die Jahrestherapiekosten von Capecitabin laut pU ausschließlich aus Arzneimittelkosten bestehen, ist zudem unklar, weshalb seine angegebenen Jahrestherapiekosten von seiner Angabe zu Arzneimittelkosten abweichen.

Für Docetaxel sind die angegebenen Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung, obwohl für Docetaxel eine wirtschaftlichere und zweckmäßigere Stückelung vorhanden ist (siehe Abschnitt II 2.3).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Die Kosten für die Infusionstherapie können zum Teil von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Zudem können für alle in Kapitel II 2 aufgeführten Wirkstoffe (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, die der pU nicht veranschlagt.

Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe können – mit Ausnahme von Capecitabin – von den Angaben des pU abweichen. Eine Verdünnung ist für die 2 vom pU für Epirubicin und Eribulin herangezogenen Präparate nicht zwingend notwendig (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Sacituzumab govitecan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben	156 915,98	659,81	3480,00	161 055,79	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pU abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Capecitabin	(siehe oben)	2252,33	0	0	2647,94	Die angegebenen Arzneimittelkosten für Eribulin, Vinorelbin, Doxorubicin, PEG-liposomales Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel sind plausibel. Die angegebenen Arzneimittelkosten für Capecitabin sind rechnerisch nicht nachvollziehbar und unterschätzt. Die angegebenen Arzneimittelkosten für Docetaxel sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können für alle Wirkstoffe von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können – mit Ausnahme von Capecitabin – von den Angaben des pU abweichen. Für Epirubicin und Eribulin entstehen nicht zwingend Kosten gemäß Hilfstaxe.
Eribulin		38 204,66	0	3480,00	41 684,66	
Vinorelbin		7061,95–8513,25	401,17	5210,00	12 673,12–14 124,42	
Docetaxel		15 572,13	329,90	1740,00	17 642,03	
Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung)		2072,40–3039,52	38,50–84,70	500,00–1100,00	2610,90–4224,22	
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)		36 547,29	246,48	1300,00	38 093,77	
Epirubicin		4677,70–5139,20	77,00–123,20	1000,00–1600,00	5754,70–6862,40	
Paclitaxel		15 554,91	578,08	1740,00	17 872,99	
nab-Paclitaxel		35 451,63	133,98	1740,00	37 325,61	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; nab: albumingebundene Nanopartikel-Formulierung; PEG: Polyethylenglycol; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Sacituzumab govitecan. Der pU geht davon aus, dass für nur sehr wenige Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen eine Therapie mit Sacituzumab govitecan nicht infrage kommt. Laut pU ist aufgrund fehlender geeigneter Daten eine konkrete Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich nicht möglich.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juli. 2023.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zu ICD-10 C50; Inzidenz, Prävalenz, Mortalität; Stand: 13. September [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2023].
URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 18.07.2023]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf? blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?blob=publicationFile).
4. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung; Stand der Datenbank: 07. September [online]. 2021 [Zugriff: 02.05.2023]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_07_20210923_abmet.pdf.
5. Fietz T, Tesch H, Rauh J et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130.
6. Hartkopf AD, Huober J, Volz B et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors; Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42-51.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2017.10.002>.
7. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G et al. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen (Tumorregister München (TRM)) [online]. 2016 [Zugriff: 27.05.2023]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_18_20160301_subtypenM1Poster.pdf.

8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2022 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1); Stand: 03. Januar [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
10. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018; 13. Ausgabe [online]. 2021 [Zugriff: 24.10.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
11. Wörmann B, Aebi S, Balic M. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 22.09.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 22.09.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
13. AxioNovo. Fachinformation Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober. 2019.
14. Baxter Holding. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August. 2021.
15. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Nab-Paclitaxel); Stand: April. 2021.
16. Eisai. Fachinformation HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung (Eribulin); Stand: November. 2022.
17. Pharma P. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juli. 2019.
18. Hexal. Fachinformation Capecitabin Hexal Filmtabletten 150/500 mg; Stand: Februar. 2021.
19. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: September. 2020.

20. Teva. Fachinformation Epi Teva 2 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung (Epirubicin); Stand: Juli. 2020.
21. Hexal. Fachinformation Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni. 2021.
22. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Epirubicin Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai. 2023.
23. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
25. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.