



IQWiG-Berichte – Nr. 1308

# **Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A21-154  
Version: 1.0  
Stand: 25.02.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

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

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

01.12.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-154

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Helmut Hörn
- Deborah Ingenghag-Reister
- Claudia Kapp
- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Prateek Mishra
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

### **Schlagwörter**

Sacituzumab Govitecan, Triple-negativer Brustkrebs, Nutzenbewertung, NCT02574455

### **Keywords**

Sacituzumab Govitecan, Triple Negative Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02574455

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>12</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	12
2.3.2 Studiencharakteristika .....	13
2.3.2.1 Studien- und Interventionscharakteristika .....	13
2.3.2.2 Datenschnitte .....	19
2.3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung .....	20
2.3.2.4 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation .....	21
2.3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien .....	24
2.3.2.6 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....	28
2.3.2.7 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext .....	29
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>29</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	29
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	32
2.4.3 Ergebnisse .....	34
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	40
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>42</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	42
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	46
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>49</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>49</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	49
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	49

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	49
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>54</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	55
3.2.2	Verbrauch .....	56
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	56
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile .....	57
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>58</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>58</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>58</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>59</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>60</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>62</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>64</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>68</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Vergleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Datenschnitten 11.03.2020 und 25.02.2021.....</b>	<b>69</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>70</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Grafische Darstellung der Ereigniszeitanalysen .....</b>	<b>77</b>
<b>D.1</b>	<b>Mortalität.....</b>	<b>77</b>
<b>D.2</b>	<b>Morbidität.....</b>	<b>77</b>
<b>D.3</b>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....</b>	<b>81</b>
<b>D.4</b>	<b>Nebenwirkungen .....</b>	<b>84</b>
<b>D.5</b>	<b>Subgruppenanalysen.....</b>	<b>89</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan .....	3
Tabelle 3: Sacituzumab Govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ....	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan .....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	21
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf (Behandlungsdauer) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	25
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf (Beobachtungsdauer) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	25
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	27
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	28
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	30
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	33
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	35
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	41
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	43
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	47
Tabelle 20: Sacituzumab Govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..	48
Tabelle 21: Sacituzumab Govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..	58
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	59
Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	60

Tabelle 24: Vergleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Datenschnitten 11.03.2020 und 25.02.2021 – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC.....	69
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC.....	71
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC.....	74
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC .....	75
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC.....	76

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	50
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ereignis (Studie ASCENT) .....	77
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	77
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	78
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerz, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	78
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	79
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	79
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitlosigkeit, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	80
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Verstopfung, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	80
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	81
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	81
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	82
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	82
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	83
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	83
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ASCENT) .....	84
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven, schwere UEs, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT) .....	84
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven, SUEs, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT) ....	85
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven, Abbruch wegen UE, Zeit bis zum Ereignis (Studie ASCENT) .....	85
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven, gastrointestinale Toxizität, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT).....	86



Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven, Neutropenie, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT) .....	86
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven, Neuropathie, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT) .....	87
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT) .....	87
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT) ....	88
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT) .....	88
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT) .....	89
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Alter < 65 Jahre, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT).....	89
Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurven, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Alter ≥ 65 Jahre, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT).....	90

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TMK	Tumorregister München
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom)
TPC	Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes)
TRM	Tumorregister Mammakarzinom
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 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 01.12.2021 übermittelt.

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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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.

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.

### **1.2 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](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; 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 [2]). 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 Nutzenbewertung

### 2.1 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC), die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

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 <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung <sup>b</sup>	<b>Capecitabin</b> oder <b>Eribulin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie <sup>c, d</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder anthrazyklinbasierte Chemotherapie erhalten haben.</li> <li>▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</li> <li>▫ dass für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab Govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.</li> </ul> <p>c. Der G-BA legt eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für Patientinnen und Patienten als Therapieoption fest, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie infrage kommt.</p> <p>d. Für Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck soll laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der G-BA hat Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder gegebenenfalls eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU weicht insofern von der Festlegung des G-BA ab, als er eine Monotherapie unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzieht. Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie kommt laut pU nur noch bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet infrage. Dass der pU anthrazyklin- oder taxanhaltige Wirkstoffe nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, hat für die vorliegende Dossierbewertung keine Konsequenz, da in den Einschlusskriterien zur Studienelektion in Modul 4 A auch anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapien als Vergleichstherapie benannt sind und die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzliche relevante Studie zu Sacituzumab Govitecan gegenüber einer anthrazyklin- oder taxanhaltigen Therapie ergeben hat.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Studienpool und Studiendesign**

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ASCENT eingeschlossen. Die Studie ASCENT ist eine multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Sacituzumab Govitecan mit einer Chemotherapie nach Maßgabe der Ärztin bzw. des Arztes (TPC) mit den Optionen Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin oder Gemcitabin jeweils als Monotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC eingeschlossen, die mit mindestens 2 systemischen Chemotherapien für die nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt waren. Eine dieser Therapien durfte im neoadjuvanten oder im adjuvanten Setting gegeben worden sein, wenn die Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende ins nicht resezierbare, fortgeschrittene oder metastasierte Stadium fortgeschritten war. Alle Patientinnen und Patienten mussten vorab eine taxanhaltige Therapie erhalten haben, und es sollte beim Studieneinschluss sichergestellt werden, dass die gewählte Therapieoption des Kontrollarms als Monotherapie für die Patientin oder den Patienten geeignet war. Alle Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

In die Studie wurden 529 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die entsprechend den Einschlusskriterien eine Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin oder Gemcitabin geeignet sein sollte. Dabei bestimmte die Prüffärztin bzw. der Prüffarzt vor der Randomisierung, welche Therapieoption die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient bei einer Zuteilung zum Kontrollarm erhalten sollte. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert dem Interventionsarm (n = 267) oder dem Kontrollarm (n = 262) zugeteilt. Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher ist nur die Teilpopulation der 221 vs. 224 Patientinnen und Patienten für die Dossierbewertung relevant,

für die Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin bei Zuteilung zum Kontrollarm als Therapie gewählt worden war. Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der relevanten Teilpopulation vor. 8 (3,6 %) vs. 32 (14,3 %) der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation wurden nicht mit der Studienmedikation behandelt.

Die Behandlung mit Sacituzumab Govitecan, Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation, wobei im Kontrollarm Dosisanpassungen entsprechend lokalen Richtlinien möglich waren.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte bis zur Progression, zur symptomatischen Verschlechterung, zur Rücknahme der Einwilligungserklärung, zum Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes, zum Tod oder zur inakzeptablen Toxizität erfolgen.

Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben, patientenrelevante sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

### ***Vorbehandlung mit Anthrazyklinen***

In der relevanten Teilpopulation der Studie ASCENT hatten etwa 20 % der Patientinnen und Patienten keine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen erhalten. In der vorliegenden Situation ist unklar, ob und gegebenenfalls für wie viele dieser Patientinnen und Patienten aufgrund der fehlenden Vorbehandlung eine Behandlung mit einem der im Kontrollarm angeführten Wirkstoffe nicht zulassungskonform war. Diese Unsicherheit hat aufgrund des geringen Anteils an betroffenen Patientinnen und Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz.

### ***Datenschnitte***

Der pU legt Ergebnisse zum Datenschnitt vom 11.03.2020 vor. Die European Medicines Agency (EMA) erwähnt im European Public Assessment Report (EPAR) neuere Daten vom 25.02.2021. Diese Daten umfassen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zum progressionsfreien Überleben und zum Tumorsprechen bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ASCENT.

Abweichend von den Anforderungen in der Dossievorlage, gemäß derer sowohl die Darstellung von a priori geplanten als auch von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich ist, legt der pU im Dossier keine Ergebnisse zum Datenschnitt vom 25.02.2021 vor, noch erwähnt er ihn.

Die Ergebnisse zum Datenschnitt am 11.03.2020 werden trotzdem als verwertbar erachtet, da auf Basis der vorliegenden Informationen davon ausgegangen wird, dass sich die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 25.02.2021 nicht in relevantem Umfang ändern würden.

## **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial, sowie das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten wird als hoch eingestuft. Für alle Endpunkte können daher maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

## **Ergebnisse**

Die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen wurden nur über den Zeitraum der Behandlung (zuzüglich 30 Tage) erhoben. Für diese Endpunkte können daher ausschließlich Aussagen für den verkürzten Beobachtungszeitraum getroffen werden.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Morbidität***

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

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

#### *Fatigue*

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Obstipation*

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Obstipation zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Schmerzen und Dyspnoe*

Für die Endpunkte Schmerzen und Dyspnoe zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder



Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *EORTC QLQ-C30*

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

#### Globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Nebenwirkungen**

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### *Schwere UEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Spezifische UEs*

#### Hand-Fuß-Syndrom (UEs)

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (UEs) liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### Gastrointestinale Toxizität, Neutropenie und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils schwere UEs)

Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität, Neutropenie und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### Neuropathie (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)

Für die Endpunkte Neuropathie (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (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 zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Allerdings liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq$  65 Jahren ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

### **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 mehr positive als negative Effekte von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens ist der Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben. Für die Symptomatik und die Nebenwirkungen überwiegen die positiven Effekte, während für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Vorteile von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Die beobachteten Effekte für die Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich 30 Tage).

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung <sup>b</sup>	<b>Capecitabin</b> oder <b>Eribulin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie <sup>c, d</sup>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen <sup>e</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben.</li> <li>▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</li> <li>▫ dass für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab Govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.</li> </ul> <p>c. Der G-BA legt eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für Patientinnen und Patienten als Therapieoption fest, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie infrage kommt.</p> <p>d. Für Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck soll laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>e. In die Studie ASCENT wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Daher bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC), die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

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 <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung <sup>b</sup>	<b>Capecitabin</b> oder <b>Eribulin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie <sup>c, d</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder anthrazyklinbasierte Chemotherapie erhalten haben.</li> <li>▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</li> <li>▫ dass für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab Govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.</li> </ul> <p>c. Der G-BA legt eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für Patientinnen und Patienten als Therapieoption fest, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie infrage kommt.</p> <p>d. Für Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck soll laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der G-BA hat Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder gegebenenfalls eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU weicht insofern von der Festlegung des G-BA ab, als er eine Monotherapie unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzieht. Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie kommt laut pU nur noch bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet infrage. Dass der pU anthrazyklin- oder taxanhaltige Wirkstoffe nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, hat für die vorliegende Dossierbewertung keine Konsequenz, da in den Einschlusskriterien zur Studienelektion in Modul 4 A auch anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapien als Vergleichstherapie benannt sind und die Überprüfung der Vollständigkeit des

Studienpools keine zusätzliche relevante Studie zu Sacituzumab Govitecan gegenüber einer anthrazyklin- oder taxanhaltigen Therapie ergeben hat.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA 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.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sacituzumab Govitecan (Stand zum 19.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Sacituzumab Govitecan (letzte Suche am 18.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sacituzumab Govitecan (letzte Suche am 19.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Sacituzumab Govitecan (letzte Suche am 19.10.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sacituzumab Govitecan (letzte Suche am 08.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### **2.3.1 Eingeschlossene Studien**

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup>

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja / nein [Zitat])
IMMU-132-05 (ASCENT <sup>e</sup> )	ja	ja	nein	ja [3,4]	ja [5,6]	ja [7-9]

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und 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. sonstige Quellen: EPAR  
 e. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 EPAR: European public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes)

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ASCENT herangezogen. Dabei wird eine Teilpopulation betrachtet, da in der Studie auch die Gabe von über die zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehenden Therapien möglich war (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

## 2.3.2 Studiencharakteristika

### 2.3.2.1 Studien- und Interventionscharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
ASCENT	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die mit mindestens 2 systemischen Chemotherapien für die nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt waren <sup>c</sup> mit ECOG-PS 0 oder 1	Sacituzumab Govitecan (N = 267) TPC <sup>a</sup> (N = 262), davon <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabin (n = 33)</li> <li>▪ Eribulin (n = 139)</li> <li>▪ Gemcitabin (n = 38)</li> <li>▪ Vinorelbin (n = 52)</li> </ul> relevante Teilpopulation <sup>d</sup> : Sacituzumab Govitecan (n = 221 <sup>e</sup> ) TPC <sup>a</sup> (n = 224 <sup>e</sup> )	Screening: bis zu 28 Tage vor Randomisierung  Behandlung: bis zur Progression (RECIST Version 1.1), symptomatischer Verschlechterung, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes, Tod oder inakzeptabler Toxizität  Beobachtung <sup>f</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod  Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 11.03.2020<sup>g</sup></li> <li>▪ 25.02.2021<sup>h</sup></li> </ul>	82 Zentren in 7 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich)  Zeitraum 11/2017–k. A. <sup>i</sup>	primär: PFS  sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs



Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
<p>a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.</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. Einzelheiten zu den Anforderungen der Vorbehandlung sind in Tabelle 7 beschrieben.</p> <p>d. Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde. Patientinnen und Patienten, für die Gemcitabin gewählt worden war, werden im Folgenden nicht mehr betrachtet.</p> <p>e. 8 bzw. 32 Patientinnen haben die Behandlung mit der Studienmedikation nicht begonnen.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben sind in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. Zu diesem Zeitpunkt war die geplante Anzahl an Ereignissen für die finale Auswertung zum Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen (primäre Auswertungspopulation gemäß Studienprotokoll) erreicht.</p> <p>h. Zusätzlicher Datenschnitt, der der EMA vorgelegt wurden (zu Details siehe Abschnitt 2.3.2.2). Der pU hat diesen Datenschnitt in Modul 4 A weder erwähnt noch hat er Ergebnisse vorgelegt.</p> <p>i. Gemäß den Angaben in Modul 4 A Anhang 4 E ist die Studie abgeschlossen, es ist jedoch unklar wann diese endete.</p> <p>EMA: European Medicines Agency; n: (relevante) Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TNBC: triple negatives Mammakarzinom; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes); UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup>

Studie	Intervention	Vergleich
ASCENT	Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg Körpergewicht, i. v. an Tag 1 und Tag 8 von 21-tägigen Behandlungszyklen	TPC <sup>a</sup> : eine der folgenden Chemotherapien, vor Randomisierung durch die Ärztin oder den Arzt patientenindividuell gewählt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabin 1000 bis 1250 mg/m<sup>2</sup> KOF: 2-mal täglich oral, verabreicht an den Tagen 1–14 in 21-tägigen Behandlungszyklen</li> <li>▪ Eribulinmesilat 1,4 mg/m<sup>2</sup> KOF oder Eribulin (aktive Substanz) 1,23 mg/m<sup>2</sup> KOF: i. v. an Tag 1 und Tag 8, in 21-tägigen Behandlungszyklen</li> <li>▪ Vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup> KOF: i. v. 1-mal pro Woche</li> </ul>
<p><b>Dosisanpassungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gemäß Fachinformation und lokalen Richtlinien</li> </ul> <p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 2 Regimes mit Chemotherapie im nicht resezierbaren, fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium; eines dieser Regimes konnte im neoadjuvanten oder im adjuvanten Setting sein, wenn die Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende ins nicht resezierbare, fortgeschrittene oder metastasierte Stadium fortgeschritten war</li> <li>▪ mindestens 1 Regime mit Taxanen unabhängig vom Krankheitsstadium (neoadjuvant, adjuvant oder fortgeschritten) bei der Behandlung</li> <li>▪ Beim Vorliegen einer BRCA1/BRCA2 Mutation konnte ein Regime aus einem zugelassenen PARP-Inhibitor bestehen.</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorbeugung von Infusionsreaktionen mit Antipyretika, H1- und H2-Blockern</li> <li>▪ Kortikosteroide (50 mg Hydrocortison oder Äquivalent) bei Bedarf</li> <li>▪ Vorbeugung und Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen, z. B. mit Dexamethason mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten oder NK1-Rezeptor-Antagonisten</li> <li>▪ Behandlung von übermäßigen cholinergen Reaktionen, z. B. mit Atropin</li> <li>▪ Granulozyten Koloniestimulierende Wirkstoffe (beim Auftreten von Neutropenien), hämatopoietische Wachstumsfaktoren oder Bluttransfusionen</li> </ul> <p>Die obige Begleitbehandlung wurde im Interventionsarm per Protokoll empfohlen und war im Kontrollarm im Ermessen der Prüferin / des Prüfers erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ weitere Antiemetika, Sedativa und andere unterstützende Maßnahmen nach Bedarf</li> <li>▪ Loperamid zur Behandlung von Diarrhö</li> <li>▪ topische Steroide und inhalative Kortikosteroide</li> <li>▪ jegliche weitere unterstützende palliative Therapie.</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Krebstherapie</li> <li>▪ CYP3A4-Induktoren / -Inhibitoren</li> <li>▪ hochdosierte systemische Kortikosteroide innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul>		
<p>a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.</p> <p>5-HT<sub>3</sub>: 5-Hydroxytryptamin Typ 3; ADP: Adenosindiphosphat; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; H1 oder H2: Histamin-1 oder -2; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NK1: Neurokinin 1; PARP: Poly (ADP-ribose)-Polymerasen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes)</p>		

Die Studie ASCENT ist eine multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Sacituzumab Govitecan mit einer Chemotherapie nach Maßgabe der Ärztin bzw. des Arztes (TPC) mit den Optionen Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin oder Gemcitabin jeweils als Monotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC eingeschlossen, die mit mindestens 2 systemischen Chemotherapien für die nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt waren. Eine dieser Therapien durfte im neoadjuvanten oder im adjuvanten Setting gegeben worden sein, wenn die Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende ins nicht resezierbare, fortgeschrittene oder metastasierte Stadium fortgeschritten war. Alle Patientinnen und Patienten mussten vorab eine taxanhaltige Therapie (unabhängig vom Setting) erhalten haben. Per Einschlusskriterien der Studie sollte beim Studieneinschluss sichergestellt werden, dass die gewählte Therapieoption des Kontrollarms als Monotherapie für die Patientin oder den Patienten geeignet war. Alle Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung war nur kurzzeitig (nur zum Zeitpunkt der Gültigkeit des Protokoll Amendment 3) erlaubt; und so wurde nur eine Patientin oder Patient mit lokal fortgeschrittener Erkrankung eingeschlossen.

In die Studie wurden 529 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die entsprechend den Einschlusskriterien eine Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin oder Gemcitabin geeignet sein sollte. Dabei bestimmte die Prüffärztin bzw. der Prüffarzt vor der Randomisierung, welche Therapieoption die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient bei einer Zuteilung zum Kontrollarm erhalten sollte. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert dem Interventionsarm (n = 267) oder dem Kontrollarm (n = 262) zugeteilt; Stratifizierungsfaktoren waren Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) und Anzahl vorheriger Therapien für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung (2 oder 3 vs. > 3 Therapien). Das Vorliegen von Hirnmetastasen zu Baseline (ja vs. nein) war ebenfalls ein Stratifizierungsfaktor; mit Protokoll Amendment 3 wurde aber der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen auf 15 % der Studienpopulation begrenzt.

Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher ist nur die Teilpopulation der 221 vs. 224 Patientinnen und Patienten für die Dossierbewertung relevant (zur Erläuterung siehe unten „Für die Fragestellung relevante Teilpopulation“), für die Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin bei Zuteilung zum Kontrollarm als Therapie gewählt worden war. 8 (3,6 %) vs. 32 (14,3 %) der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation wurden nicht mit der Studienmedikation behandelt (zur Erläuterung der Konsequenzen siehe Abschnitt 2.3.2.6).

Die Behandlung mit Sacituzumab Govitecan, Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [10-13], wobei im Kontrollarm Dosisanpassungen entsprechend lokalen Richtlinien möglich waren. Die Startdosis von Capecitabin weicht mit 1000 bis 1250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) von der Fachinformation ab, laut der sie 1250 mg/m<sup>2</sup> KOF betragen soll. Diese Abweichung wird als akzeptabel erachtet, da die

Startdosis mit den Dosierungsempfehlungen der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [14] in Einklang steht.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte bis zur Progression, zur symptomatischen Verschlechterung, zur Rücknahme der Einwilligungserklärung, zum Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes, zum Tod oder zur inakzeptablen Toxizität erfolgen. Die Behandlung konnte jedoch nach der 1. Progression fortgesetzt werden, sofern die Patientin oder der Patient aus Sicht der Prüffärztin oder des Prüffarztes davon profitierte; Angaben zum Anteil solcher Patientinnen und Patienten liegen nicht vor. Ein Wechsel von der Behandlung des Kontrollarms zur Behandlung des Interventionsarms (Treatment-Switching) war durch das Studienprotokoll ausgeschlossen. Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien nach dem Ende der Studienmedikation (eine Übersicht der antineoplastischen Folgetherapien findet sich in Tabelle 12).

Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben, patientenrelevante sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

### **Für die Fragestellung relevante Teilpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Studie ASCENT ist eine Multikomparatorstudie, in der die Prüffärztin bzw. der Prüffarzt vor Randomisierung patientenindividuell festgelegt hat, welche Chemotherapie im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm verabreicht werden sollte. Dabei standen Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin zur Auswahl. Da Gemcitabin keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, legt der pU die Ergebnisse des Interventionsarms und des Kontrollarms unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten vor, für die Gemcitabin als Therapieoption ausgewählt worden war. Dies ist sachgerecht und führt dazu, dass die relevante Teilpopulation 221 der 267 randomisierten Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 224 der 262 randomisierten Patientinnen und Patienten des Kontrollarms umfasst. Studien von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu den weiteren vom G-BA festgelegten Therapieoptionen wurden nicht identifiziert (siehe Abschnitt 2.3).

Gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen soll bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum eine Kombinationstherapie erwogen werden [15-17]. In Modul 3 A diskutiert der pU bei der Beschreibung der Erstlinientherapie die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck. In Modul 4 A gibt der pU dann für das vorliegende Anwendungsgebiet an, dass eine Kombinationschemotherapie aufgrund der Belastungen durch die Toxizität höchstens in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden könne. Er diskutiert jedoch nicht, ob Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck in der Studie ASCENT eingeschlossen waren und wie hoch ggf. der Anteil war, für den eine Kombinationschemotherapie gegenüber einer Monotherapie zu bevorzugen gewesen wäre.

Zusammenfassend wird die Behandlung der relevanten Teilpopulation im Kontrollarm als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Die vom pU gebildete Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen. Subgruppenanalysen zur Untersuchung, ob unterschiedliche Effekte von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu den einzelnen Optionen der Vergleichstherapie vorliegen, wären wünschenswert gewesen. Diese liegen jedoch nicht vor.

### **Vorbehandlung mit Anthrazyklinen**

Die für die Dossierbewertung relevanten Optionen im Kontrollarm (Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin) sollen laut den Fachinformationen für Capecitabin [11], Eribulin [12] und Vinorelbin [13] nur dann angewendet werden, falls:

- eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist (Capecitabin)
- die Vortherapie ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten hat, außer wenn diese für die Patientin oder den Patienten ungeeignet waren (Eribulin)
- eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder nicht geeignet ist (Vinorelbin).

In der Studie ASCENT war die Vorbehandlung mit Taxanen nicht aber mit Anthrazyklinen Einschlusskriterium. Somit wird davon ausgegangen, dass alle Patientinnen und Patienten bereits eine taxanhaltige Therapie erhalten hatten. Eine anthrazyklinhaltige Therapie hatten jedoch maximal 80,5 % (im Interventionsarm) bzw. 83,9 % (im Kontrollarm) der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation erhalten.

Der pU gibt zwar an, dass die Optionen der TPC für alle Patientinnen und Patienten im Kontrollarm indiziert sein mussten. Der pU spezifiziert aber nicht, weshalb etwa 20 % der Patientinnen und Patienten keine Vortherapie mit Anthrazyklinen erhalten hatten. Somit bleibt anhand der vorliegenden Informationen unklar, ob und gegebenenfalls für wie viele dieser Patientinnen und Patienten aufgrund der fehlenden Vorbehandlung eine Behandlung mit einem der im Kontrollarm angeführten Wirkstoffe nicht zulassungskonform war.

Die beschriebene Unsicherheit in Bezug auf die Vorbehandlung mit Anthrazyklinen hat aufgrund des geringen Anteils an betroffenen Patientinnen und Patienten keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

### **2.3.2.2 Datenschnitte**

Gemäß den Angaben in Modul 4 A Anhang 4 E ist die Studie bereits abgeschlossen. Der pU legt Ergebnisse zum Datenschnitt vom 11.03.2020 vor. Zu diesem Zeitpunkt war die geplante Anzahl an Ereignissen für die finale Auswertung zum Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen (primäre Auswertungspopulation gemäß Studienprotokoll) erreicht.

Die European Medicines Agency (EMA) erwähnt im European Public Assessment Report (EPAR) das Vorliegen neuerer Daten. Diese Daten wurden zwischen dem Datenschnitt am 11.03.2020 und dem finalen Datenbankschluss am 25.02.2021 erhoben und der EMA im Verlauf des Zulassungsverfahrens vorgelegt. Diese Daten umfassen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zum progressionsfreien Überleben und zum Tumoransprechen bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ASCENT.

Abweichend von den Anforderungen in der Dossievorlage, gemäß derer sowohl die Darstellung von a priori geplanten als auch von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich ist [18], legt der pU im Dossier keine Ergebnisse zum Datenschnitt vom 25.02.2021 vor, noch erwähnt er diesen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Der pU hätte zu dem Datenschnitt vom 25.02.2021 Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten vorlegen müssen. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zum Datenschnitt vom 11.03.2020 sind dennoch für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbar, dies wird nachfolgend erläutert.

Für das Gesamtüberleben liegen im EPAR für die Gesamtpopulation sowohl Ergebnisse zum Datenschnitt vom 11.03.2020 als auch zum 25.02.2021 vor. Daraus geht hervor, dass in beiden Behandlungsarmen noch Todesereignisse (8,3 % vs. 6,1 %) hinzugekommen sind, sich der zugunsten von Sacituzumab Govitecan beobachtete Effekt aber nicht geändert hat (siehe Tabelle 24 in Anhang B). In der relevanten Teilpopulation ist der Effekt beim Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 11.03.2020 vergleichbar mit dem der Gesamtpopulation zu diesem Zeitpunkt (siehe Tabelle 24 in Anhang B). Aufgrund dessen und da die relevante Teilpopulation mit 84 % einen Großteil der Studienpopulation umfasst, wird davon ausgegangen, dass sich das Ergebnis zum Gesamtüberleben für die relevante Teilpopulation entsprechend dem für die Gesamtpopulation zum Datenschnitt vom 25.02.2021 nicht in relevantem Umfang ändern würde. Für das Gesamtüberleben können daher die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 11.03.2020 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die übrigen Endpunkte sind die Auswertungen zum 11.03.2020 ebenfalls verwertbar. Dies ist darin begründet, dass die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen maximal bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet werden sollten und zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 11.03.2020 nur noch wenige Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation unter Behandlung waren (Intervention: 6,3 % vs. Kontrolle: 0 %). Daher wird angenommen, dass sich auch die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen zum Datenschnitt vom 25.02.2021 nicht in relevantem Umfang ändern würden.

### **2.3.2.3 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. TPC<sup>a</sup>

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>ASCENT</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder fehlender Nachverfolgbarkeit
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Treatment of Physician’s Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes)	

In der Studie ASCENT wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sind jeweils systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher nur Daten für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Daten über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben fehlen.

#### 2.3.2.4 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich:  
 Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

<b>Studie</b> <b>Charakteristikum</b> <b>Kategorie</b>	<b>Sacituzumab</b> <b>Govitecan</b> <b>N<sup>b</sup> = 221</b>	<b>TPC<sup>a</sup></b> <b>N<sup>b</sup> = 224</b>
<b>ASCENT</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (11)	53 (11)
Geschlecht [w / m], %	99/1	100/0
Region, n (%)		
Nordamerika	140 (63)	143 (64)
Rest der Welt	81 (37)	81 (36)
Abstammung, n (%)		
weiß	180 (81)	172 (77)
schwarz / afroamerikanisch	22 (10)	32 (14)
asiatisch oder andere	19 (9) <sup>c</sup>	20 (9) <sup>c</sup>
ECOG-PS beim Studieneinschluss, n (%)		
0	103 (47)	98 (44)
1	118 (53)	126 (56)
BRCA1 oder 2 (BRCA1/2)-Status bei der Randomisierung, n (%)		
positiv	18 (8)	19 (8)
negativ	120 (54)	127 (57)
nicht bestimmt oder Testergebnis nicht eindeutig	83 (38)	78 (35)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Studieneinschluss [Monate]		
MW (SD)	63,2 (65,3)	61,6 (59,0)
Median	40,7	40,6
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Eintritt der Metastasierung und Studieneinschluss [Monate]		
MW (SD)	20,9 (21,5)	21,5 (18,9)
Median	15,0	15,3
Hirnmetastasen bei der Randomisierung, n (%) <sup>d</sup>		
ja	27 (12)	20 (9)
nein	194 (88)	204 (91)
Tumorlokalisation, n (%) <sup>c</sup>		
axilläre Lymphknoten	51 (23)	63 (28)
Knochen	52 (24)	52 (23)
Brust	36 (16)	44 (20)
Thoraxwand	42 (19)	60 (27)
Hiluslymphknoten	24 (11)	33 (15)
Leber	88 (40)	100 (45)
Lunge	104 (47)	96 (43)
mediastinale Lymphknoten	48 (22)	58 (26)
thorakale Lymphknoten	23 (10)	24 (11)



Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

<b>Studie</b> <b>Charakteristikum</b> <b>Kategorie</b>	<b>Sacituzumab</b> <b>Govitecan</b> <b>N<sup>b</sup> = 221</b>	<b>TPC<sup>a</sup></b> <b>N<sup>b</sup> = 224</b>
Anzahl vorangegangener Chemotherapien, n (%)		
2 oder 3	158 (71)	157 (70)
> 3	63 (29)	67 (30)
Anzahl vorangegangener systemischer Therapien, n (%)		
2	29 (13)	29 (13)
3	55 (25)	50 (22)
4	52 (24)	60 (27)
5	33 (15)	38 (17)
6	23 (10)	15 (7)
≥ 7	29 (13) <sup>c</sup>	32 (14) <sup>c</sup>
Setting der vorangegangenen systemischen Therapien, n (%)		
adjuvant	137 (62)	124 (55)
neoadjuvant	100 (45)	109 (49)
metastasierte Erkrankung	212 (96)	222 (99)
lokal fortgeschrittene Erkrankung	9 (4)	4 (2)
Vorangegangene Operation des Brustkrebs, n (%)		
ja	208 (94)	212 (95)
nein	13 (6)	12 (5)
Vorangegangene Radiotherapie, n (%)		
ja	180 (81)	175 (78)
nein	41 (19)	49 (22)
vor der Randomisierung festgelegte Behandlung nach Maßgabe der Prüferin / des Prüfers bei Zuteilung zum Kontrollarm, n (%)		
Eribulin	115 (52)	139 (62)
Capecitabin	48 (22)	33 (15)
Vinorelbin	58 (26)	52 (23)
Therapieabbruch, n (%) <sup>f</sup>	199 (90)	192 (86)
Studienabbruch, n (%) <sup>g</sup>	152 (69)	193 (86)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sacituzumab Govitecan N <sup>b</sup> = 221	TPC <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 224
a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin. b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten c. eigene Berechnung d. Das Vorliegen von Hirnmetastasen war Stratifizierungsfaktor. Mit Protokoll Amendment 3 wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen auf maximal 15 % begrenzt. Für knapp 50 % der 61 Patientinnen und Patienten in der gesamten Studienpopulation mit Hirnmetastasen war das Vorliegen von Hirnmetastasen nur aus der medizinischen Vorgeschichte bekannt. e. Dargestellt sind Lokalisationen gemäß der Beurteilung des IRC und mit $\geq 10$ % der Betroffenen in $\geq 1$ Behandlungsarm. f. Datenschnitt am 11.03.2020; 8 der 221 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 32 der 224 Patientinnen im Kontrollarm haben die Behandlung nicht begonnen. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (84 % vs. 71 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (1 % vs. 7 %). g. Datenschnitt am 11.03.2020; häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Tod (64 % vs. 74 %) und Widerruf der Einwilligungserklärung (4 % vs. 11 %)		
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRC: Independent Review Committee; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes); w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen sind vergleichbar.

Die Patientinnen und Patienten der Studie ASCENT waren im Mittel 53 Jahre alt und zu etwa 80 % weißer Abstammung. Von der relevanten Teilpopulation sind bis auf zwei Männer (beide im Interventionsarm) ausschließlich Frauen umfasst. Alle Patientinnen und Patienten hatten einen ECOG-PS 0 oder 1. Die Krankheitsdauer betrug im Mittel ca. 62 Monate und die Zeit seit der Metastasierung ca. 21 Monate.

Alle Patientinnen und Patienten waren mit mindestens 2 Chemotherapien vorbehandelt, und ca. 30 % der Patientinnen und Patienten hatten bereits mehr als 3 Chemotherapien erhalten.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch betrug jeweils knapp 90 % Beim Studienabbruch liegt ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor: 69 % im Interventionsarm vs. 86 % im Kontrollarm.

### 2.3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien

Tabelle 10 und Tabelle 11 zeigen die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf (Behandlungsdauer) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup>

Studie Dauer Studienphase	Sacituzumab Govitecan N = 213		TPC <sup>a</sup> N = 186 <sup>b</sup>	
	ASCENT		Capecitabin (n = 22) <sup>c</sup>	Eribulin (n = 122) <sup>c</sup>
Behandlungsdauer [Monate]				
Median [Min; Max]	4,3 [0,0; 21,6]	1,2 [0,3; 10,6]	1,6 [0,0; 15,3]	1,0 [0,0; 11,5]
Mittelwert (SD)	5,6 (4,8)	2,2 (2,6)	2,3 (2,2)	1,7 (2,3)
a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin. b. Gemäß den Angaben in Modul 4 A wurden 192 Patientinnen mit der Studienmedikation behandelt. Die vorliegende Diskrepanz wird nicht erklärt. c. Die Angaben zur Behandlungsdauer liegen nicht zusammengefasst für den Kontrollarm vor. Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Dosis der Studienmedikation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes)				

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf (Beobachtungsdauer) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup>

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Sacituzumab Govitecan N = 221	TPC <sup>a</sup> N = 224
	ASCENT	
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>b</sup>	n = 221	n = 224
Median [Q1; Q3]	10,6 [6,3; 15,4]	5,9 [2,9; 9,8]
Mittelwert (SD)	10,9 (6,0)	7,2 (5,6)
Morbidität (Symptome)	n = 211	n = 191
Median [Q1; Q3]	4,6 [2,3; 8,6]	1,6 [1,0; 3,0]
Mittelwert (SD)	6,0 (4,8)	2,4 (2,4)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	n = 211	n = 191
Median [Q1; Q3]	4,6 [2,3; 8,6]	1,6 [1,0; 3,0]
Mittelwert (SD)	6,0 (4,8)	2,4 (2,4)
Nebenwirkungen	n = 213	n = 192
Median [Q1; Q3]	5,2 [2,9; 8,8]	2,2 [1,7; 3,6]
Mittelwert (SD)	6,5 (4,7)	3,0 (2,3)
a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin. b. Zeit von Randomisierung bis zum Tod oder letzten Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes)		

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm war mit 4,3 Monaten etwa 3-mal so lang wie im Kontrollarm. Die mediane Behandlungsdauer im Kontrollarm war für Eribulin (1,6 Monate) etwas länger als für Capecitabin (1,2 Monate) oder Vinorelbin (1,0 Monate).

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 10,6 Monate und im Kontrollarm 5,9 Monate. Für die Endpunkte der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (siehe Tabelle 8), sind die Beobachtungszeiten demgegenüber deutlich verkürzt. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit unter Behandlung (zuzüglich 30 Tage) treffen, die im Interventionsarm im Median circa die Hälfte und im Vergleichsarm im Median circa ein Drittel der jeweiligen medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben umfasst (Tabelle 11). Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

In der Studie ASCENT gab es keine Vorgaben zur Weiterbehandlung nach dem Absetzen der Studienmedikation. Tabelle 12 zeigt die häufigsten Folgetherapien, die die Patientinnen und Patienten nach dem Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup>

Studie Wirkstoffklasse <sup>b</sup> Wirkstoff <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Sacituzumab Govitecan N = 221	TPC <sup>a</sup> N = 224
<b>ASCENT</b>		
Gesamt	142 (64,3)	141 (62,9)
andere antineoplastische Mittel	111 (50,2)	86 (38,4)
Eribulin	64 (29,0)	22 (9,8)
Carboplatin	30 (13,6)	28 (12,5)
Atezolizumab	11 (5,0)	10 (4,5)
Antimetaboliten	57 (25,8)	47 (21,0)
Capecitabin	36 (16,3)	19 (8,5)
Gemcitabin	23 (10,4)	19 (8,5)
pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	54 (24,4)	66 (29,5)
Paclitaxel	15 (6,8)	15 (6,7)
Paclitaxelalbumin	14 (6,3)	20 (8,9)
Vinorelbintartrat	14 (6,3)	12 (5,4)
Vinorelbin	7 (3,2)	19 (8,5)
zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	33 (14,9)	45 (20,1)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin Hydrochlorid	15 (6,8)	20 (8,9)
Doxorubicin	8 (3,6)	12 (5,4)
Alkylierende Mittel	15 (6,8)	20 (8,9)
Cyclophosphamid	14 (6,3)	20 (8,9)
Immunsuppressiva	10 (4,5)	12 (5,4)
nicht kodiert	34 (15,4)	35 (15,6)
experimentelle antineoplastische Wirkstoffe	20 (9,0)	20 (8,9)
Radiotherapie	17 (7,7)	17 (7,6)
a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin. b. ATC = Anatomical Therapeutic Chemical Classification System mit Codierung nach WHO Drug Dictionary (Version March 2017 B2) n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes)		

64 % vs. 63 % der Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine antineoplastische Folgetherapie. Im Interventionsarm war die häufigste Folgetherapie Eribulin gefolgt von Capecitabin und Carboplatin. Im Kontrollarm war die häufigste Folgetherapie Carboplatin

gefolgt von Eribulin. Die eingesetzten Wirkstoffe in der Folgetherapie sind bis auf Eribulin und Capecitabin vergleichbar häufig zwischen den Behandlungsarmen verabreicht worden. Eribulin und Capecitabin haben deutlich mehr Patientinnen und Patienten im Interventionsarm als im Kontrollarm erhalten.

Keine Patientin oder Patient des Kontrollarms erhielt Sacituzumab Govitecan als Folgetherapie; die Gabe von experimentellen antineoplastischen Wirkstoffen war zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (jeweils 9 % der Patientinnen und Patienten).

### 2.3.2.6 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup>

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ASCENT	ja	ja	nein	nein	ja	nein <sup>b</sup>	hoch

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.  
 b. Großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Intervention: 3,6 % vs. Kontrolle: 14,3 %) hinsichtlich der Anteile von Patientinnen und Patienten, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhielten. Diese Patientinnen und Patienten wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt bzw. es ist unklar, wie diese Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Treatment of Physican’s Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie ASCENT wird als hoch eingestuft, da im Interventionsarm 3,6 % und im Kontrollarm 14,3 % der Patientinnen und Patienten keine Studienmedikation nach Randomisierung erhielten. Diese Patientinnen und Patienten wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt bzw. es ist unklar, wie diese Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt wurden (zu den Einzelheiten siehe Tabelle 15 in Abschnitt 2.4.2).

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind ebenfalls in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### **2.3.2.7 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU gibt an, dass die relevante Teilpopulation der Studie ASCENT hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland entspreche; der geringe Anteil an Männern entspreche der Versorgungsrealität im Anwendungsgebiet. Außerdem sei auch hinsichtlich der Vortherapien der Patientinnen und Patientinnen von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Zudem seien die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm entsprechend der deutschen Versorgungsrealität behandelt worden.

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

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Hand-Fuß-Syndrom
  - Gastrointestinale Toxizität
  - Neutropenie
  - 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 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup>

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Hand-Fuß-Syndrom <sup>c</sup>	Gastrointestinale Toxizität <sup>d</sup>	Neutropenie <sup>e</sup>	weitere spezifische UEs <sup>f</sup>
ASCENT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>g</sup>	ja	ja	ja

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.  
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
 c. operationalisiert als palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT, UE)  
 d. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)  
 e. operationalisiert über prädefinierte Zusammenstellung des pU bestehend aus Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils PT, schwere UEs).  
 f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (PTs und SOCs codiert nach MedDRA): periphere Neuropathie (prädefinierte Zusammenstellung des pU aus Gangstörung, Hypästhesie, muskuläre Schwäche, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, [jeweils PT, UEs]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).  
 g. keine verwertbaren Ergebnisse; der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; TPC: RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPC: Treatment of Physician’s Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes); UE: unerwünschtes Ereignis

### Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

#### *Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

##### *Erhebung und Auswertung*

Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30) Ereigniszeitanalysen vor. Diese sind operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (jeweilige



Skalenspannweite 0 bis 100). Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde jeweils 30 Tage nach Behandlungsende abgebrochen (siehe Tabelle 8). Die Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zu der zum Gesamtüberleben stark verkürzt ist (im Interventionsarm um circa die Hälfte und im Vergleichsarm circa um zwei Drittel, siehe Tabelle 11).

In dieser Situation sind die vom pU vorgelegten Auswertungen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zwar verwertbar. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit im Vergleich zur gesamten Beobachtungszeit können jedoch ausschließlich Aussagen für den verkürzten Zeitraum unter Behandlung (zuzüglich 30 Tage) getroffen werden. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen.

### *Responsekriterien*

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [19,20] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe [21]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA [22]).

### *Endpunkte der Nebenwirkungen*

Für die Gesamtraten zu UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) legt der pU neben Auswertungen zu allen UEs ergänzend Auswertungen unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse vor. Der Ausschluss wurde für das Dossier vorgenommen und betrifft die bevorzugten Begriffe (PTs) Tumorschmerzen, Plattenepithelkarzinom der Haut, Tumorblutung, Brustkrebs, Brustwandtumor, Hirnhautmetastasen, Uterusleiomyom, Hautkrebs, Krebschmerzen und Progression einer Erkrankung, von denen Progression einer Erkrankung und Krebschmerzen in der relevanten Teilpopulation nicht aufgetreten sind. Die übrigen PTs sind bei 9 (4,2 %) vs. 3 (1,6 %) Patientinnen und Patienten aufgetreten. Die Auswahl der vom pU ausgeschlossenen Ereignisse ist inhaltlich nicht für alle PTs nachvollziehbar, wie z. B. für die PTs Uterusleiomyom oder Hautkrebs. Laut Studienprotokoll sollten absehbare Fluktuationen der Grunderkrankung, Symptome, die keine relevante Verschlechterung oder Exazerbation der Grunderkrankung darstellen, sowie eine zu erwartende Progression der Grunderkrankung nicht als UE dokumentiert werden. Dies wird für die Nutzenbewertung als ausreichend angesehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Gesamtraten zu UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) herangezogen.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass die Auswertungen unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse auch kein abweichendes Ergebnis im Vergleich zu den in der Nutzenbewertung herangezogenen Gesamtraten zeigen.

In der Studie ASCENT erfolgte eine getrennte Erhebung und Auswertung von Laborwerten und UEs. Laut Studienprotokoll sollten abnorme Laborwerte nur dann als UE dokumentiert werden, wenn sie von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt als klinisch relevant eingestuft wurden und zu einer medizinischen Intervention, Dosisaufschiebung /-reduktion der Studienmedikation oder Zeitplanänderung führten. Alle anderen abnormen Laborwerte sollten nicht als UE dokumentiert werden. Dies führt potenziell zu einer nicht vollständigen Erfassung, insbesondere der schweren UEs. So zeigt sich am Beispiel der Leukopenie, dass nicht alle Laborwerte vom CTCAE-Grad 3 / 4 als UE dokumentiert wurden. Laut den Auswertungen der Laborwerte zu der Gesamtpopulation der Studie ASCENT lag für 106 (41,1 %) vs. 57 (25,4 %) der Patientinnen und Patienten nach der Randomisierung mindestens eine Verringerung der Leukozytenzahl vom CTCAE-Grad 3/4 vor. Es wurde jedoch lediglich für maximal 27 (10,5 %) vs. 14 (6,3 %) Patientinnen und Patienten ein solches UE berichtet (PTs Leukopenie oder Leukozytenzahl erniedrigt vom CTCAE-Grad 3 / 4). Es liegen keine entsprechenden Angaben für die relevante Teilpopulation vor. Insgesamt werden die Auswertungen zu den Nebenwirkungen in der vorliegenden Bewertung als verwertbar eingeschätzt, jedoch ist die Aussagekraft der Ergebnisse zu den schweren Nebenwirkungen eingeschränkt. Dies hat jedoch für die vorliegende Bewertung keine Konsequenz, da aufgrund eines hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials bereits eine reduzierte Aussagesicherheit für die betroffenen Endpunkte vorliegt (siehe Abschnitt 2.3.2.6 und Abschnitt 2.4.2).

Auch für die Endpunkte zu Nebenwirkungen gilt, dass die Beobachtungszeit nur maximal die Hälfte der gesamten Beobachtungszeit abdeckt. Daher können auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich Aussagen für den verkürzten Zeitraum unter Behandlung (zuzüglich 30 Tage) getroffen werden. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen.

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor. In der vorliegenden Situation sind Ereigniszeitanalysen für eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erforderlich. Diese liegen für den Endpunkt nicht vor.

#### **2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup>

Studie	Studienbene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Hand-Fuß-Syndrom <sup>c</sup>	Gastrointestinale Toxizität <sup>d</sup>	Neutropenie <sup>e</sup>	weitere spezifische UEs <sup>f</sup>
ASCENT	H	H <sup>g</sup>	H <sup>h,i,j</sup>	H <sup>h,i,j</sup>	H <sup>h,k</sup>	H <sup>h</sup>	H <sup>h,i</sup>	–	H <sup>h,k</sup>	H <sup>h,k</sup>	H <sup>h,i,k</sup>

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.  
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
c. operationalisiert als palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (PT, UE)  
d. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)  
e. operationalisiert über prädefinierte Zusammenstellung des pU bestehend aus Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils PT, schwere UEs).  
f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (PTs und SOCs codiert nach MedDRA): periphere Neuropathie (prädefinierte Zusammenstellung des pU aus Gangstörung, Hypästhesie, muskuläre Schwäche, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, [jeweils PT, UEs]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).  
g. hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Intervention: 3,6 % vs. Kontrolle: 14,3 %) hinsichtlich der Anteile von Patientinnen und Patienten, die keine Studienmedikation erhielten. Es ist unklar, wie diese Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden.  
h. hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Intervention: 3,6 % vs. Kontrolle: 14,3 %) hinsichtlich der Anteile von Patientinnen und Patienten, die keine Studienmedikation erhielten und in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden.  
i. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (außer spezifische UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie (Abbruch wegen UEs)  
j. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen bei deutlichen Unterschieden in der medianen Beobachtungszeit (Intervention: 4,6 Monate vs. Kontrolle: 1,6 Monate)  
k. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (UEs wurden nur bis 30 Tage nach Therapieabbruch beobachtet) bei deutlichen Unterschieden in der medianen Beobachtungszeit (Intervention: 5,2 Monate vs. Kontrolle: 2,2 Monate)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff;  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPC: Treatment of Physician’s Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes);  
UE: unerwünschtes Ereignis

Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten, für die Ergebnisse vorliegen, ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt (siehe Abschnitt 2.3.2.6).

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial zusätzlich aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung und den im Studienverlauf sinkenden Rücklauf von Fragebogen als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zusätzlich aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (alle Endpunkte bis auf schwere UEs) sowie subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie (gilt nur für Abbruch wegen UEs) als hoch eingestuft. Bei den spezifischen nicht schweren / nicht schwerwiegenden UEs trägt zudem noch die fehlende Verblindung zum hohen Verzerrungspotenzial bei.

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Darüber hinaus ist die Aussagesicherheit für die Nebenwirkungen durch einen weiteren Aspekt (siehe in Abschnitt 2.4.1 Umgang mit Laborwerten für die schweren UEs) eingeschränkt. Diese Unsicherheit hat jedoch für die vorliegende Bewertung keine Konsequenzen, da aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials bereits eine reduzierte Aussagesicherheit für alle Endpunkte vorliegt und die Unsicherheit nicht so gravierend ist, dass die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht verwertbar wären.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Sacituzumab Govitecan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Häufige UEs, häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und häufige SUEs sind in Anhang C dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen finden sich in Anhang D.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab Govitecan		TPC <sup>a</sup>		Sacituzumab Govitecan vs. TPC <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	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 (%)	
<b>ASCENT</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	221	11,8 [10,1; 14,0] 147 (66,5)	224	6,7 [5,7; 7,4] 175 (78,1)	0,52 [0,41; 0,65]; < 0,001 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>d</sup>					
Fatigue	211	1,6 [1,4; 2,2] 139 (65,9)	191	1,4 [1,0; 1,5] 110 (57,6)	0,73 [0,57; 0,95]; 0,018
Übelkeit und Erbrechen	211	2,1 [1,6; 2,8] 136 (64,5)	191	2,4 [1,6; 3,8] 76 (39,8)	1,22 [0,91; 1,62]; 0,194
Schmerzen	211	4,9 [3,5; 6,4] 109 (51,7)	191	2,1 [1,4; 2,8] 84 (44,0)	0,53 [0,39; 0,72]; < 0,001
Dyspnoe	211	6,9 [5,3; n. b.] 82 (38,9)	191	2,8 [1,9; 3,2] 75 (39,3)	0,44 [0,31; 0,61]; < 0,001
Schlaflosigkeit	211	4,1 [3,0; 6,0] 107 (50,7)	191	3,7 [2,7; n. b.] 62 (32,5)	0,75 [0,53; 1,04]; 0,083
Appetitverlust	211	3,0 [2,1; 4,4] 122 (57,8)	191	2,8 [2,1; 5,5] 71 (37,2)	1,02 [0,75; 1,38]; 0,918
Obstipation	211	3,6 [2,6; 5,6] 109 (51,7)	191	3,3 [2,1; 4,4] 72 (37,7)	0,85 [0,62; 1,15]; 0,285
Diarrhö	211	2,0 [1,4; 2,6] 134 (63,5)	191	7,2 [3,0; n. b.] 47 (24,6)	2,28 [1,62; 3,20]; < 0,001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 <sup>e</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	211	2,8 [2,1; 3,9] 122 (57,8)	191	3,5 [2,1; 4,4] 70 (36,6)	0,99 [0,73; 1,34]; 0,922
körperliche Funktion	211	5,9 [3,8; 8,3] 100 (47,4)	191	2,1 [1,7; 3,2] 85 (44,5)	0,54 [0,40; 0,73]; < 0,001
kognitive Funktion	211	3,3 [2,8; 4,2] 117 (55,5)	191	2,6 [1,9; 3,2] 74 (38,7)	0,78 [0,58; 1,06]; 0,115
Rollenfunktion	211	2,1 [1,6; 3,0] 132 (62,6)	191	1,4 [1,2; 1,8] 104 (54,5)	0,66 [0,50; 0,86]; 0,002

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab Govitecan		TPC <sup>a</sup>		Sacituzumab Govitecan vs. TPC <sup>a</sup>
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
emotionale Funktion	211	5,9 [4,9; 9,6] 90 (42,7)	191	n. e. [2,1; n. b.] 58 (30,4)	0,70 [0,49; 0,99]; 0,043
soziale Funktion	211	3,3 [2,3; 4,9] 113 (53,6)	191	2,7 [1,8; 3,5] 82 (42,9)	0,76 [0,56; 1,02]; 0,062
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	213	0,1 [0,1; 0,1] 212 (99,5)	192	0,1 [0,1; 0,2] 187 (97,4)	–
SUEs	213	n. e. 54 (25,4)	192	8,0 [5,6; n. b.] 53 (27,6)	0,67 [0,45; 0,99]; 0,041
schwere UEs <sup>f</sup>	213	1,0 [0,9; 1,4] 151 (70,9)	192	1,4 [0,9; 2,3] 122 (63,5)	1,00 [0,78; 1,27]; 0,936
Abbruch wegen UEs	213	n. e. 10 (4,7)	192	n. e. 9 (4,7)	0,53 [0,20; 1,39]; 0,191
Hand-Fuß-Syndrom <sup>g</sup>	keine verwertbaren Ergebnisse vorhanden <sup>h</sup>				
Gastrointestinale Toxizität <sup>i</sup>	213	n. e. 29 (13,6)	192	n. e. 10 (5,2)	2,22 [1,08; 4,60]; 0,027
Neutropenie <sup>j</sup>	213	3,2 [1,0; 7,9] 115 (54,0)	192	n. e. [3,7; n. b.] 68 (35,4)	1,48 [1,10; 2,01]; 0,011
Neuropathie <sup>k</sup>	213	n. e. [16,4; n. b.] 32 (15,0)	192	7,7 [5,3; n. b.] 46 (24,0)	0,35 [0,21; 0,56]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) <sup>l</sup>	213	1,0 [0,7; 2,2] 136 (63,8)	192	6,1 [3,9; n. b.] 68 (35,4)	1,93 [1,44; 2,59]; < 0,001
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) <sup>m</sup>	213	n. e. 17 (8,0)	192	n. e. [6,6; n. b.] 29 (15,1)	0,34 [0,18; 0,64]; < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)	213	n. e. 24 (11,3)	192	n. e. 7 (3,6)	2,54 [1,09; 5,96]; 0,026

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab Govitecan		TPC <sup>a</sup>		Sacituzumab Govitecan vs. TPC <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	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 Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)	213	n. e. 14 (6,6)	192	n. e. 26 (13,5)	0,29 [0,15; 0,58]; < 0,001

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.  
 b. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell bzw. Log-Rank-Test, jeweils nicht stratifiziert, sofern nicht anders angegeben  
 c. Effekt, KI und p-Wert: Cox- Proportional-Hazards-Modell bzw. Log-Rank-Test, stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Therapien, Region und Hirnmetastasen zu Studienbeginn  
 d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
 e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
 f. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
 g. Operationalisiert als palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom (PT, UEs)  
 h. keine verwertbaren Ergebnisse; der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor.  
 i. Operationalisiert als SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), mit dem PT Diarrhö als häufigste Manifestation.  
 j. Operationalisiert durch die prädefinierte Zusammenstellung des pU der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Febrile Neutropenie jeweils schwere UEs  
 k. Operationalisiert durch die prädefinierte Zusammenstellung des pU der PTs Gangstörung, Hypästhesie, muskuläre Schwäche, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, jeweils UEs  
 l. darunter der PT Alopezie als häufigste Manifestation, < 10 % für die PTs trockene Haut und Ausschlag makulo-papulös  
 m. darunter Ermüdung als häufigste Manifestation

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; 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; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; TPC: Treatment of Physician’s Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes); UE: unerwünschtes Ereignis

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-C30)***

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

### *Fatigue*

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.5.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Obstipation*

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Obstipation zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Schmerzen und Dyspnoe*

Für die Endpunkte Schmerzen und Dyspnoe zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### *Diarrhö*

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.



## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***EORTC QLQ-C30***

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

#### *Globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion und soziale Funktion*

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion*

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Schwere UEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Spezifische UEs***

#### *Hand-Fuß-Syndrom (UEs)*

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (UEs) liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, weil der pU keine Ereigniszeitanalysen vorlegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Gastrointestinale Toxizität, Neutropenie und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils schwere UEs)*

Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität, Neutropenie und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

*Neuropathie (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Neuropathie (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (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 zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin).

Allerdings liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Für Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre) betrachtet. Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da von der relevanten Teilpopulation nur zwei Männer umfasst sind.

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 die 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.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup>)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sacituzumab Govitecan		TPC <sup>a</sup>		Sacituzumab Govitecan vs. TPC <sup>a</sup>	
	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 (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCENT</b>						
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)</b>						
Alter						
< 65 Jahre	175	0,8 [0,7; 1,3] 117 (66,9)	155	6,1 [3,9; n. b.] 54 (34,8)	2,22 [1,60; 3,07];	< 0,001
≥ 65 Jahre	38	6,7 [1,5; n. e.] 19 (50,0)	37	n. e. [1,6; n. e.] 14 (37,8)	0,98 [0,48; 2,00];	0,941
Gesamt					Interaktion:	0,0376 <sup>d</sup>
<p>a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.                      b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell (nicht stratifiziert)                      c. log-Rank-Test (nicht stratifiziert)                      d. Interaktion von Behandlung und Subgruppe aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm von Behandlung und Subgruppe als Kovariaten</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes); UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

## Spezifische UEs

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt

sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

## **2.5 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 [19].

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.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik**

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

#### ***Symptomatik***

##### *Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Diarrhö (EORTC QLQ-C30)*

Es liegen keine Informationen vor, die eine Einordnung der Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe und Diarrhö als schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen begründen können. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU nimmt im Dossier keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vor.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer</b> <b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup></b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
<b>Gesamte Beobachtungsdauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	11,8 vs. 6,7 Monate HR: 0,52 [0,41; 0,65]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>o</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Verkürzte Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	1,6 vs. 1,4 Monate HR: 0,73 [0,57; 0,95]; p = 0,018	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
Übelkeit und Erbrechen	2,1 vs. 2,4 Monate HR: 1,22 [0,91; 1,62]; p = 0,194	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	4,9 vs. 2,1 Monate HR: 0,53 [0,39; 0,72]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe	6,9 vs. 2,8 Monate HR: 0,44 [0,31; 0,61]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schlaflosigkeit	4,1 vs. 3,7 Monate HR: 0,75 [0,53; 1,04]; p = 0,083	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	3,0 vs. 2,8 Monate HR: 1,02 [0,75; 1,38]; p = 0,918	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	3,6 vs. 3,3 Monate HR: 0,85 [0,62; 1,15]; p = 0,285	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
Diarrhö	2,0 vs. 7,2 Monate HR: 2,28 [1,62; 3,20]; HR: 0,44 [0,31; 0,62] <sup>c</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30		
globaler Gesundheitsstatus	2,8 vs. 3,5 Monate HR: 0,99 [0,73; 1,34]; p = 0,922	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	5,9 vs. 2,1 Monate HR: 0,54 [0,40; 0,73]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5% Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
kognitive Funktion	3,3 vs. 2,6 Monate HR: 0,78 [0,58; 1,06]; p = 0,115	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,1 vs. 1,4 Monate HR: 0,66 [0,50; 0,86]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
emotionale Funktion	5,9 Monate vs. n. e. HR: 0,70 [0,49; 0,99]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
soziale Funktion	3,3 vs. 2,7 Monate HR: 0,76 [0,56; 1,02]; p = 0,062	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	n. e. vs. 8,0 Monate HR: 0,67 [0,45; 0,99]; p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs	1,0 vs. 1,4 Monate HR: 1,00 [0,78; 1,27]; p = 0,936	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Sacituzumab Govitecan vs. TPC <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,53 [0,20; 1,39]; p = 0,191	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hand-Fuß-Syndrom (UEs)	keine verwertbaren Ergebnisse vorhanden <sup>f</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Gastrointestinale Toxizität (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,22 [1,08; 4,60]; HR: 0,45 [0,22; 0,93] <sup>e</sup> ; p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Neutropenie (schwere UEs)	3,2 Monate vs. n. e. HR: 1,48 [1,10; 2,01]; HR: 0,68 [0,50; 0,91] <sup>e</sup> ; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Neuropathie (UEs)	n. e. vs. 7,7 Monate HR: 0,35 [0,21; 0,56]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)		
Alter < 65 Jahre	0,8 vs. 6,1 Monate HR: 2,22 [1,60; 3,07]; HR: 0,45 [0,33; 0,63] <sup>e</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	6,7 Monate vs. n. e. HR: 0,98 [0,48; 2,00]; p = 0,941	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,34 [0,18; 0,64]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer</b> <b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup></b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,54 [1,09; 5,96]; HR: 0,39 [0,17; 0,92] <sup>c</sup> ; p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,29 [0,15; 0,58]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ , Risiko $\geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und 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 (<math>KI_o</math>)                      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. keine verwertbaren Ergebnisse; der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; <math>KI_o</math>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; TPC: Treatment of Physician’s Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes); UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.



Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Gesamte Beobachtungsdauer</b>	
Mortalität Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
<b>Verkürzte Beobachtungsdauer</b>	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ▪ Schmerzen, Dyspnoe: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 ▪ Körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ emotionale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
schwerwiegende /schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende /schwere Nebenwirkungen ▪ Gastrointestinale Toxizität, Neutropenie, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende /nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Neuropathie (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende /nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) ▫ Alter (< 65 Jahre) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Die Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 25.02.2021 fehlen für alle Endpunkte.	
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie SUE: schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich mehr positive als negative Effekte von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens ist der Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben.

Für die Symptomatik und die Nebenwirkungen überwiegen die positiven Effekte, während für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Vorteile von Sacituzumab Govitecan im

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Die beobachteten Effekte für die Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich 30 Tage).

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Sacituzumab Govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung <sup>b</sup>	<b>Capecitabin</b> oder <b>Eribulin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie <sup>c, d</sup>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben.</li> <li>▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</li> <li>▫ dass für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab Govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.</li> </ul> <p>c. Der G-BA legt eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für Patientinnen und Patienten als Therapieoption fest, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie infrage kommt.</p> <p>d. Für Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck soll laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>e. In die Studie ASCENT wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Daher bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung TNBC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Sacituzumab Govitecan [10]. Demnach ist Sacituzumab Govitecan zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC indiziert, die zuvor 2 oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

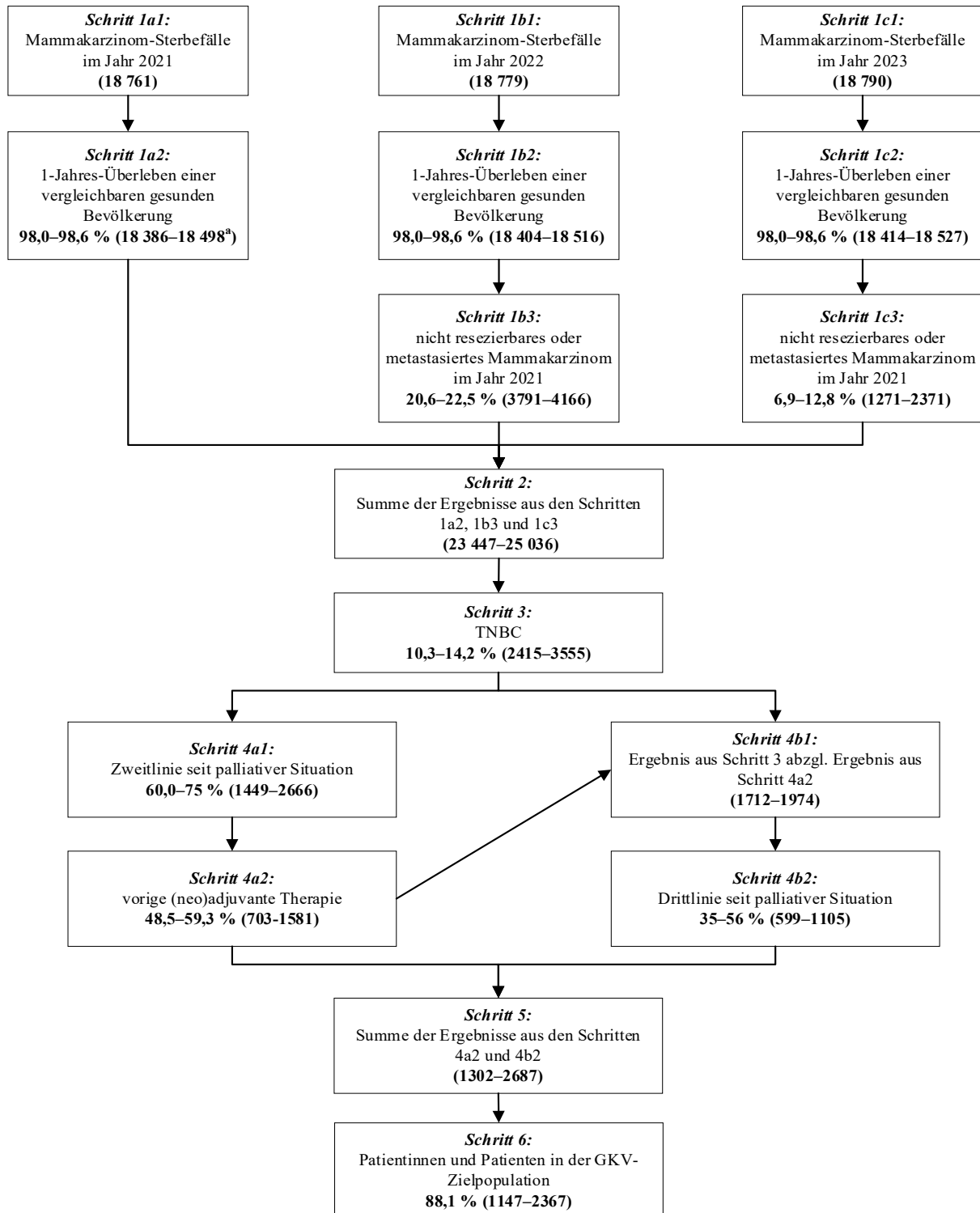
Für das Anwendungsgebiet wird in der vorliegenden Bewertung auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU hat sich in den letzten 20 Jahren das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten mit TNBC nicht verbessert. Wegen eines aggressiven klinischen Verlaufs und schlechter Überlebenschancen weist der pU auf einen großen Bedarf an neuen Therapieoptionen hin. Dabei legt der pU den Fokus des therapeutischen Bedarfs auf die Verzögerung der Progression der Tumorerkrankung, auf die Minimierung der tumorassoziierten Symptome, auf die bessere Verträglichkeit und auf die Verlängerung des Überlebens unter Erhalt der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern; Abweichungen rundungsbedingt

a. Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom

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

### **Schritte 1a1 bis 2: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Mammakarzinom im Jahr 2021**

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 Brustkrebs-Sterbefälle für das Jahr 2021. Dazu zieht er die vom Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) angegebenen rohen Sterberaten für das Jahr 2017 aufgeteilt nach Geschlecht heran [23]. Unter der Annahme von seitdem konstanten Sterberaten überträgt der pU diese auf die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [24] (Variante: G2L2W2) nach Geschlecht zum Stichtag 31.12.2021 und gibt somit eine Anzahl von 18 761 Brustkrebs-Sterbefällen für das Jahr 2021 an.

Der pU reduziert die Anzahl der prognostizierten Brustkrebs-Sterbefälle für das Jahr 2021 um die Anzahl der zu erwartenden Sterbefälle in einer vergleichbaren gesunden Bevölkerung. Hierzu zieht er das vom Tumorregister München (TRM) erwartete 1-Jahres-Überleben (98,0 % bis 98,6 %) in einer vergleichbaren gesunden Bevölkerung heran [25].

Zudem berücksichtigt der pU zusätzlich Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 versterben werden und sich im Jahr 2021 im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium befunden haben. Dazu schätzt der pU zunächst analog zu seinem Vorgehen für das Jahr 2021 die Brustkrebs-Sterbefälle für das Jahr 2022 (18 779). Anschließend wendet der pU den Anteilswert für das erwartete 1-Jahres-Überleben einer vergleichbaren gesunden Bevölkerung an (98,0 % bis 98,6 %, siehe vorigen Absatz).

Dann bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die 1 Jahr nach Metastasierung bzw. nach Erstdiagnose im metastasierten Stadium noch leben. Hierzu zieht er einen vom TRM [25] angegebenen Anteilswert von 41,3 % für Patientinnen mit TNBC ohne Metastase bei Erstdiagnose (M0) und 53,0 % für Patientinnen mit TNBC mit Metastase bei Erstdiagnose (M1) heran. 2 Jahre nach Metastasierung beträgt das angegebene Gesamtüberleben 20,7 % (M0) bzw. 30,5 % (M1). Von den Anteilswerten nach 1 Jahr zieht der pU die Anteilswerte nach 2 Jahren ab und nimmt somit an, dass bei 20,6 % bis 22,5 % der Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 versterben werden, im Jahr 2021 bereits eine nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung vorlag.

Weiterhin berücksichtigt der pU die Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2023 versterben werden und sich im Jahr 2021 im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium befunden haben. Die zusätzliche Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2023 versterben werden, schätzt der pU analog zu seinem Vorgehen für das Jahr 2022. Dabei prognostiziert er eine Anzahl von 18 790 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2023 versterben werden, und veranschlagt das erwartete 1-Jahres-Überleben einer vergleichbaren gesunden Bevölkerung (98,0 % bis 98,6 %, siehe oben). Danach bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die 2 Jahre nach Metastasierung bzw. nach Erstdiagnose im metastasierten Stadium noch leben. Hierzu zieht er einen vom TRM [25] angegebenen Anteilswert von 20,7 % (M0)

und 30,5 % (M1) heran. 3 Jahre nach Metastasierung beträgt das angegebene Gesamtüberleben 13,8 % (M0) bzw. 17,7 % (M1). Daraus bildet der pU erneut die Differenz und nimmt an, dass bei 6,9 % bis 12,8 % der verbleibenden Patientinnen und Patienten bereits im Jahr 2021 eine nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung vorlag.

### **Schritt 3: TNBC**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierten TNBC setzt der pU mit Verweis auf weitere Auswertungen eine Spanne von 10,3 % bis 14,2 % an [25-28].

Für die Untergrenze verweist der pU auf eine Auswertung des PRAEGNANT-Registers. Darin lag vor dem 09.12.2017 bei 171 (10,3 %) von 1659 Personen mit Metastasen ein TNBC vor [27]. Die Obergrenze basiert auf einer Auswertung (Datenschnitt 31.10.2015) der deutschen Kohortenstudie des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK), in der 198 (14,2 %) von 1395 Patientinnen mit palliativer Erstlinientherapie einen TNBC aufwiesen [26].

### **Schritt 4: Vorbehandlung**

Der pU berücksichtigt dem Anwendungsgebiet [10] entsprechend Patientinnen und Patienten, die 1 systemische Therapie gegen die fortgeschrittene Erkrankung und zuvor mindestens 1 systemische (neo)adjuvante Therapie erhalten haben (siehe Schritt 4a1 und 4a2) sowie zusätzlich diejenigen mit mindestens 2 systemischen Therapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung (siehe Schritt 4b1 und 4b2).

#### **Schritt 4a1: Zweitlinie seit palliativer Situation**

Der pU operationalisiert dieses Kriterium sowohl über den Erhalt als auch über die Möglichkeit einer Zweitlinienbehandlung seit palliativer Situation und geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten zuvor mindestens 1 systemische (neo)adjuvante Therapie erhalten haben (siehe Schritt 4a2). Zur Berechnung der Anzahl dieser Patientinnen und Patienten leitet der pU eine Spanne des zugehörigen Anteilswerts aus der bereits in Schritt 3 genannten Publikation zur deutschen Kohortenstudie des TMK [26] ab: Die Untergrenze bildeten dabei 60,0 % der Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinienchemotherapie erhalten haben, in der Obergrenze von 75,0 % wurden zusätzlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die eine Zweitlinienchemotherapie infrage kommt sowie diejenigen mit Lost to Follow-up.

#### **Schritt 4a2: vorherige (neo)adjuvante Therapie**

Der pU entnimmt der bereits in Schritt 3 genannten Publikation zur deutschen Kohortenstudie des TMK [26], dass bei 48,5 % der Patientinnen mit TNBC eine vorherige (neo)adjuvante Therapie dokumentiert war. Zusätzlich entnimmt der pU einer Auswertung von Schilling et al., dass 54 (59,3 %) von 91 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem TNBC, die in 30 gynäko-onkologischen Einrichtungen in Deutschland im Jahr 2017 behandelt wurden, zuvor eine (neo)adjuvante Therapie erhalten hatten [29]. Der pU multipliziert die Anteilswerte mit dem Ergebnis aus Schritt 4a1.

### **Schritte 4b1 und 4b2: Ergebnis aus Schritt 3 abzüglich Ergebnis aus Schritt 4a2 und Drittlinie seit palliativer Behandlung**

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu schätzen, die nicht bereits über die Schritte 4a1 und 4a2 berücksichtigt wurden, subtrahiert der pU zunächst das Ergebnis aus Schritt 4a2 vom Ergebnis aus Schritt 3. Anschließend wendet der pU auf die sich daraus ergebende Patientenzahl eine Spanne für den Erhalt bzw. die Möglichkeit einer Drittlinienbehandlung seit palliativer Situation. Zur Bestimmung der Unter- und Obergrenze bezieht der pU Daten aus der Kohortenstudie des TMK [26]. Die Untergrenze bilden dabei 35,0 % der Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben. Die Obergrenze von 56,0 % berücksichtigt die Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, zzgl. Infragekommen einer Chemotherapie sowie zzgl. Lost to Follow-up [26].

### **Schritt 5: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 4a2 und 4b2**

Aus den Ergebnissen aus den Schritten 4a2 und 4b2 bildet der pU die Summe der unteren Grenzen sowie die Summe der oberen Grenzen.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [24,30] ermittelt der pU eine Anzahl von 1147 bis 2367 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Auf die wesentlichen Aspekte wird im Folgenden näher eingegangen:

#### ***Zu Schritten 1a2, 1b2 und 1c2: Reduktion um die Anzahl der zu erwartenden Sterbefälle in einer vergleichbaren gesunden Bevölkerung***

Der pU begründet sein Vorgehen in diesen Schritten damit, dass die Brustkrebs-Sterbefälle u. a. auch solche ohne Zusammenhang mit der Erkrankung repräsentieren würden. Es ist unklar, worauf diese Einschätzung des pU beruht. Die Anzahl der Brustkrebs-Sterbefälle basiert auf Sterberaten, für die laut RKI konkurrierende Risiken – darunter das Risiko, aus einem anderen Grund als an der Krebserkrankung zu versterben – miteinbezogen wurden [23].

#### ***Zu Schritten 1b3 und 1c3: nicht resezierbares oder metastasiertes Mammakarzinom im Jahr 2021***

Der pU liefert keine explizite Begründung, weshalb er von den Anteilswerten der Patientinnen, die 1 Jahr (betrifft Schritt 1b3) bzw. 2 Jahre (betrifft Schritt 1c3) 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 (reduzierten, siehe oben) Brustkrebs-Sterbefälle.

Darüber hinaus beziehen sich die vom pU herangezogenen Anteilswerte zum Überleben ausschließlich auf Patientinnen mit TNBC, für die sie niedriger sind als für die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom. Dies trägt – in Kombination mit der Anwendung von Anteilswerten für TNBC, die sich auf die Gesamtheit der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom beziehen und die in Schritt 3 veranschlagt werden – zur Unterschätzung bei [25].

### ***Zu Schritt 2: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 1a2, 1b3 und 1c3***

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 handelt. Jedoch beziehen sich die Anteilswerte in den Schritten 1b3 und 1c3 ausschließlich auf das metastasierte Stadium, da sich die in der Quelle dargestellten Anteilswerte auf das Überleben ab Metastasierung beziehen. Somit ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bis zum Jahr 2021 in das nicht resezierbare nicht metastasierte Stadium eintreten und im Jahr 2021 noch leben, nicht berücksichtigt. Auch dies trägt zur Unterschätzung bei [25].

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU erwartet für die Erkrankung in Deutschland in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz.

Für das Mammakarzinom nimmt der pU für die Jahre 2022 bis 2026 eine rohe Inzidenzrate von 165,2 pro 100 000 Frauen und 1,7 pro 100 000 Männer an, die das RKI für das Jahr 2016 angegeben hat [31]. Die rohe Inzidenzrate überträgt der pU zur Prognose der Neuerkrankungen auf die 14. koordinierte Bevölkerungsvorberechnung des Statistischen Bundesamtes (G2L2W2) [24] nach Geschlecht zu den Stichtagen 31.12.2022 bis 31.12.2026.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

### **3.2 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 taxanhaltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige 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 e. V. (DGHO) [15] 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 e. V. (AWMF) [16] als auch von der DGHO [15] 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.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Da in den Fachinformationen von Sacituzumab Govitecan, Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin, Docetaxel, Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung) und Paclitaxel keine maximale Behandlungsdauer und / oder kumulative Gesamtdosis quantifiziert ist [10-13,32-35], 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 Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe entsprechen den Fachinformationen [10-13,32-37].

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe entsprechen den Fachinformationen [10-13,32-37]. Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche richtet, legt der pU die DuBois-Formel sowie die durchschnittlichen Körpermaße für erwachsene Frauen (68,7 kg, 166 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [38] zugrunde.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Für Sacituzumab Govitecan gibt der pU – nach Abzug von Rabatten – Kosten pro Packung in Höhe von 1201,19 € an. Zum Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2021, der erstmaligen Listung, ergeben sich – nach Abzug von Rabatten – mit 1201,43 € etwas höhere Kosten als vom pU angegeben.

Die Angaben des pU zu den Kosten der für die zweckmäßige Vergleichstherapie in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe geben für die von ihm veranschlagten Packungen korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2021 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Für Docetaxel lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung ist.
- Für die zu Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) vom pU gewählten Packungen in den Wirkstärken 100 mg und 150 mg veranschlagt er Rabatte auf Basis der Festbeträge, obwohl jeweils ein Solitärstatus besteht und daher für diese Packungen diese Rabatte nicht zu veranschlagen sind. Für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) lässt sich zudem mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen eine wirtschaftlichere Stückelung darstellen.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Paclitaxel berücksichtigt der pU Kosten für Dexamethason und Dimetinden im Rahmen der Prämedikation, wobei der pU für einen H2-Rezeptorantagonisten keine Kosten veranschlagt und dies damit begründet, dass in der Lauer-Taxe derzeit weder Cimetidin noch Ranitidin als intravenöse Darreichungsform gelistet seien. Abweichend zu den Angaben des pU ist Cimetidin zum 15.10.2021 in der Lauer-Taxe gelistet.

Für alle in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe – inkl. Paclitaxel – entstehen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, beispielsweise die Überwachung von Laborwerten

oder von kardiologischen Parametern, die sich aus den Fachinformationen ergeben [10-13,32-37] und die der pU nicht veranschlagt.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe berücksichtigt der pU korrekt für die von ihm herangezogenen Präparate unter der Annahme, dass für jede Behandlung eine Zubereitung erfolgt. Bei 2 der vom pU für Eribulin und Epirubicin herangezogenen Präparate ist eine Verdünnung nicht zwingend, da es sich dabei um gebrauchsfertige Lösungen handelt [12,39].

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 23 in Abschnitt 4.4.

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

#### **Arzneimittelkosten**

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr sind (in der Größenordnung) plausibel – mit folgender Ausnahme:

- Für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) stellen die Angaben des pU Unterschätzungen dar, da der pU Rabatte auf Basis der Festbeträge trotz Solitärstatus veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.3).

#### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe**

Der pU berücksichtigt für Paclitaxel einen Teil der Kosten für die Prämedikation. Es entstehen für alle in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe – inkl. Paclitaxel – (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe gibt der pU korrekt an unter der Annahme, dass für jede Behandlung eine Zubereitung erfolgt. Eine Verdünnung ist für Eribulin und Epirubicin nicht zwingend [12,39].

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs davon aus, dass für nur sehr wenige Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen eine Therapie mit Sacituzumab Govitecan nicht infrage kommt.

Laut pU kann grundsätzlich von einer Anwendung im ambulanten Versorgungsbereich ausgegangen werden.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sacituzumab Govitecan ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Sacituzumab Govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung <sup>b</sup>	<b>Capecitabin</b> oder <b>Eribulin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie <sup>c, d</sup>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen <sup>e</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben.</li> <li>▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</li> <li>▫ dass für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab Govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.</li> </ul> <p>c. Der G-BA legt eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für Patientinnen und Patienten als Therapieoption fest, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie infrage kommt.</p> <p>d. Für Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck soll laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>e. In die Studie ASCENT wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Daher bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Sacituzumab Govitecan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor 2 oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung	1147–2367	Die Angabe stellt insbesondere aus folgenden Gründen eine Unterschätzung dar: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Der pU veranschlagt Überlebenszeiten, die in Kombination mit den von ihm verwendeten Anteilswerten für das triple-negative Mammakarzinom zu einer Unterschätzung führen.</li> <li>▪ Patientinnen und Patienten, die bis zum Jahr 2021 in das nicht resezierbare nicht metastasierte Stadium eintreten und im Jahr 2021 noch leben, sind nicht berücksichtigt.</li> </ul>
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Sacituzumab Govitecan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor 2 oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung	167 205,65	0	2818,80	170 024,45	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind korrekt.
Capecitabin		2453,42	0	0	2453,42	
Eribulin		39 888,46	0	2818,80	42 707,26	
Vinorelbin		7061,89–8513,14	0	4220,10	11 281,99–12 733,24	
Docetaxel		22 184,30	0	1409,40	23 593,70	
Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung)		1920,60–2882,44	0	405,00–891,00	2325,60–3773,44	

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)		39 311,74	0	1053,00	40 364,74	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind korrekt.
Epirubicin		4667,50–5138,88	0	810,00–1296,00	5487,50–6434,88	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel, sofern eine Verdünnung erfolgt, die jedoch nicht zwingend ist.
Paclitaxel		16 413,07	179,31	1409,40	18 001,78	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel.
nab-Paclitaxel		32 573,67	0	1409,40	33 983,07	Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind korrekt.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; nab: albumingebundene Nanopartikel-Formulierung; PEG: Polyethylenglycol; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

#### 4.5 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 verabreicht werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben. Die verabreichende medizinische Fachkraft muss in der Lage sein, eine Anaphylaxie in einer vollständig ausgestatteten Reanimationsumgebung zu behandeln.*

*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 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). 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). 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.“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gilead. An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician Choice in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments; Study IMMU-132-05 (ASCENT); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2021.
4. Immunomedics. An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician Choice in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments; Study IMMU-132-05 (ASCENT); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
5. Gilead Sciences. Trial of Sacituzumab Govitecan in Participants With Refractory/Relapsed Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (ASCENT) [online]. 2021 [Zugriff: 10.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574455>.
6. Immunomedics. An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan versus Treatment of Physician Choice in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments [online]. [Zugriff: 10.12.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003019-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003019-21).
7. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2021; 384(16): 1529-1541. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028485>.
8. Bardia A, Tolaney SM, Punie K et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol 2021; 32(9): 1148-1156. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.002>.
9. European Medicines Agency. Trodelvy; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 05.01.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf).
10. Gilead. Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 05.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Roche. Xeloda 150/500 mg [online]. 2021 [Zugriff: 05.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Eisai. HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 05.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Medac. Navirel 10 mg/ml Konzentrat [online]. 2020 [Zugriff: 05.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom - medikamentöse Tumortherapie [online]. 2017 [Zugriff: 07.01.2022]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/login\\_form?came\\_from=/de/onkopedia/addendums/mammakarzinom-medikamentoesse-tumortherapie](https://www.onkopedia.com/de/login_form?came_from=/de/onkopedia/addendums/mammakarzinom-medikamentoesse-tumortherapie).
15. Wörmann B, Aebi S, Balic M et al. Mammakarzinom der Frau. 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf).
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer. Version 8. 2021.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019 [online]. 2019 [Zugriff: 28.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21\\_An12\\_6\\_Modul4.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf).
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_dwa-entwurf-fuer-version-6-0\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf).
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-97\\_atezolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/anzneimittel/anzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.
23. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019.
24. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Datenbankabfrage Tabelle 12421-0002 - BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2). Stand: 18.10 [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1621595844658#abreadcrumb>.
25. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung. Stand der Datenbank: 07.09 [online]. 2021 [Zugriff: 22.10.2021]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_07\\_20210923\\_abmet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_07_20210923_abmet.pdf).
26. 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.
27. Taran F, Fasching P, Volz B et al. Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. San Antonio Breast Cancer Symposium - December 5-9, 2017 [online]. [Zugriff: 27.09.2021]. URL: [http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS\\_2017\\_OS\\_of\\_metastatic\\_breast\\_cancer\\_patients.pdf](http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_OS_of_metastatic_breast_cancer_patients.pdf).
28. Hennigs A, Riedel F, Gondos A et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 734. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2766-3>.
29. Schilling J, Busch S, Heinrich G et al. Treatment patterns, health care resource use and outcomes in metastatic triple-negative breast cancer in Germany: retrospective chart review study (OBTAIN). *Current medical research and opinion* 2019.
30. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf).

31. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. 2017 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/vergangene\\_ausgaben/downloads/krebs\\_in\\_deutschland\\_11.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_11.pdf?__blob=publicationFile).
32. ratiopharm. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November. 2020.
33. Baxter Holding. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August. 2021.
34. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September. 2020.
35. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand der Information: April. 2021.
36. Stadapharm. Fachinformation DOXO-cell 10 mg/50 mg/150 mg Injektionslösung. Stand der Information: Juni. 2021.
37. onkovis. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: Mai. 2020.
38. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
39. Stadapharm. EPI-cell 10 mg; EPI-cell 200 mg; Fachinformation [online]. 2020 [Zugriff: 10.01.2022]. URL: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
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

<b>Suchstrategie</b>
Sacituzumab* OR IMMU-132 OR IMMU132 OR hRS7-SN38 OR hRS7SN38

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
Sacituzumab OR IMMU-132 OR IMMU132 OR IMMU 132 OR hRS7-SN38 OR hRS7SN38 OR hRS7 SN38

**Anhang B Vergleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Datenschnitten  
 11.03.2020 und 25.02.2021**

Tabelle 24: Vergleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Datenschnitten  
 11.03.2020 und 25.02.2021 – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup>

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Datenschnitt	Sacituzumab Govitecan		TPC <sup>a</sup>		Sacituzumab Govitecan vs. TPC <sup>a</sup>
	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 mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCENT</b>					
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>					
<b>Datenschnitt 11.03.2020</b>					
relevante Teilpopulation	221	11,8 [10,1; 14,0] 147 (66,5)	224	6,7 [5,7; 7,4] 175 (78,1)	0,52 [0,41; 0,65]; < 0,001
Gesamtpopulation	267	11,8 [10,5; 13,8] 179 (67,0)	262	6,9 [5,9; 7,7] 206 (78,6)	0,51 [0,41; 0,62]; < 0,001
<b>Datenschnitt 25.02.2021</b>					
relevante Teilpopulation	221	k. A.	224	k. A.	k. A.
Gesamtpopulation	267	k. A. 201 (75,3)	262	k. A. 222 (84,7)	0,51 [0,42; 0,63]; < 0,001
a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin; die Gesamtpopulation enthält zusätzlich die Patientinnen und Patienten, für die Gemcitabin als Therapieoption ausgewählt worden war. b. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell bzw. Log-Rank-Test, jeweils nicht stratifiziert HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes)					

## **Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem 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  $\geq 3$ ) 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 25: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>b</sup>  
 (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab Govitecan N = 213	TPC <sup>b</sup> N = 192
<b>ASCENT</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	212 (99,5)	187 (97,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	139 (65,3)	86 (44,8)
Neutropenie	93 (43,7)	45 (23,4)
Anämie	83 (39,0)	48 (25,0)
Febrile Neutropenie	13 (6,1)	5 (2,6)
Herzkrankungen	16 (7,5)	11 (5,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (4,7)	5 (2,6)
Augenerkrankungen	20 (9,4)	11 (5,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	195 (91,5)	123 (64,1)
Diarrhoe	137 (64,3)	32 (16,7)
Übelkeit	129 (60,6)	58 (30,2)
Obstipation	79 (37,1)	46 (24,0)
Erbrechen	70 (32,9)	32 (16,7)
Abdominalschmerz	45 (21,1)	15 (7,8)
Stomatitis	21 (9,9)	12 (6,3)
Schmerzen Oberbauch	20 (9,4)	8 (4,2)
Bauch aufgetrieben	12 (5,6)	7 (3,6)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	12 (5,6)	6 (3,1)
Hämorrhoiden	10 (4,7)	2 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	167 (78,4)	127 (66,1)
Ermüdung	110 (51,6)	75 (39,1)
Asthenie	34 (16,0)	26 (13,5)
Fieber	26 (12,2)	27 (14,1)
Ödem peripher	20 (9,4)	17 (8,9)
Schleimhautentzündung	17 (8,0)	13 (6,8)
Schmerz	17 (8,0)	10 (5,2)
Schüttelfrost	12 (5,6)	6 (3,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (5,2)	7 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	112 (52,6)	72 (37,5)
Infektion der oberen Atemwege	27 (12,7)	7 (3,6)
Harnwegsinfektion	27 (12,7)	17 (8,9)
Nasopharyngitis	16 (7,5)	5 (2,6)
Bronchitis	12 (5,6)	1 (0,5)
Pneumonie	7 (3,3)	10 (5,2)

Tabelle 25: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>b</sup>  
 (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab Govitecan N = 213	TPC <sup>b</sup> N = 192
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (10,8)	15 (7,8)
Untersuchungen	116 (54,5)	82 (42,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	61 (28,6)	41 (21,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	29 (13,6)	21 (10,9)
Alaninaminotransferase erhöht	26 (12,2)	13 (6,8)
Aspartataminotransferase erhöht	23 (10,8)	20 (10,4)
Gewicht erniedrigt	18 (8,5)	12 (6,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	17 (8,0)	11 (5,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	15 (7,0)	11 (5,7)
Elektrokardiogramm QT verlängert	11 (5,2)	3 (1,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	113 (53,1)	82 (42,7)
Appetit vermindert	59 (27,7)	38 (19,8)
Hypokaliämie	33 (15,5)	27 (14,1)
Hypomagnesiämie	28 (13,1)	12 (6,3)
Hyperglykämie	16 (7,5)	10 (5,2)
Hypokalzämie	15 (7,0)	5 (2,6)
Hypophosphatämie	15 (7,0)	8 (4,2)
Hypalbuminämie	10 (4,7)	8 (4,2)
Dehydratation	9 (4,2)	10 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	94 (44,1)	75 (39,1)
Rückenschmerzen	35 (16,4)	25 (13,0)
Arthralgie	25 (11,7)	11 (5,7)
Knochenschmerzen	18 (8,5)	11 (5,7)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	14 (6,6)	6 (3,1)
Schmerz in einer Extremität	14 (6,6)	15 (7,8)
Muskelspasmen	10 (4,7)	5 (2,6)
Myalgie	8 (3,8)	16 (8,3)
Erkrankungen des Nervensystems	96 (45,1)	78 (40,6)
Kopfschmerzen	40 (18,8)	22 (11,5)
Dysgeusie	19 (8,9)	5 (2,6)
Schwindelgefühl	15 (7,0)	13 (6,8)
Periphere Neuropathie	7 (3,3)	24 (12,5)
Periphere sensorische Neuropathie	3 (1,4)	11 (5,7)

Tabelle 25: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>b</sup>  
 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab Govitecan N = 213	TPC <sup>b</sup> N = 192
Psychiatrische Erkrankungen	38 (17,8)	24 (12,5)
Schlaflosigkeit	23 (10,8)	5 (2,6)
Angst	12 (5,6)	6 (3,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (8,5)	7 (3,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	22 (10,3)	12 (6,3)
Brustschmerz	11 (5,2)	7 (3,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	105 (49,3)	89 (46,4)
Husten	46 (21,6)	34 (17,7)
Dyspnoe	28 (13,1)	40 (20,8)
Rhinorrhoe	13 (6,1)	1 (0,5)
Epistaxis	11 (5,2)	1 (0,5)
Nasenverstopfung	11 (5,2)	2 (1,0)
Schmerzen im Oropharynx	11 (5,2)	9 (4,7)
Pleuraerguss	7 (3,3)	11 (5,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	136 (63,8)	68 (35,4)
Alopezie	100 (46,9)	34 (17,7)
Ausschlag	28 (13,1)	10 (5,2)
Pruritus	19 (8,9)	6 (3,1)
Trockene Haut	16 (7,5)	3 (1,6)
Ausschlag makulo-papulös	16 (7,5)	2 (1,0)
Gefäßerkrankungen	40 (18,8)	37 (19,3)
Hypertonie	14 (6,6)	10 (5,2)
Lymphödem	11 (5,2)	8 (4,2)
Hypotonie	10 (4,7)	8 (4,2)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  
 b. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin  
 und Vinorelbin.  
 c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A 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; TPC: Treatment  
 of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes); UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 26: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>b</sup>

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab Govitecan N = 213	TPC <sup>b</sup> N = 192
<b>ASCENT</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	54 (25,4)	53 (27,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (8,0)	7 (3,6)
Febrile Neutropenie	11 (5,2)	4 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (6,1)	4 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (5,6)	13 (6,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (4,7)	17 (8,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin. c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A 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; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes)		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>b</sup>

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab Govitecan N = 213	TPC <sup>b</sup> N = 192
<b>ASCENT</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	151 (70,9)	122 (63,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	92 (43,2)	50 (26,0)
Neutropenie	74 (34,7)	36 (18,8)
Anämie	17 (8,0)	12 (6,3)
Febrile Neutropenie	13 (6,1)	5 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (13,6)	10 (5,2)
Diarrhoe	21 (9,9)	2 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (8,0)	29 (15,1)
Ermüdung	6 (2,8)	15 (7,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (6,6)	15 (7,8)
Untersuchungen	54 (25,4)	43 (22,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	46 (21,6)	30 (15,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	19 (8,9)	10 (5,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24 (11,3)	7 (3,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (5,6)	8 (4,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (6,6)	26 (13,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin. c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A 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; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes); UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab Govitecan vs. TPC<sup>a</sup>

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab Govitecan N = 213	TPC <sup>a</sup> N = 192
<b>ASCENT</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	10 (4,7)	9 (4,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,9)	2 (1,0)
Ermuedung	2 (0,9)	1 (0,5)
Extravasat an der Implantatstelle	1 (0,5)	0 (0)
Schmerz	1 (0,5)	0 (0)
Leistung vermindert	0 (0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2 (0,9)	2 (1,0)
Pneumonie	1 (0,5)	1 (0,5)
Sepsis	1 (0,5)	0 (0)
Neutropenische Sepsis	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,9)	1 (0,5)
Dyspnoe	1 (0,5)	1 (0,5)
Pneumonitis	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,5)	4 (2,1)
Thrombozytopenie	1 (0,5)	0 (0)
Neutropenie	0 (0)	2 (1,0)
Febrile Neutropenie	0 (0)	1 (0,5)
Lymphknotenschmerzen	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	0 (0)
Diarrhoe	1 (0,5)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	0 (0)
Hirnhautmetastasen	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,5)	0 (0)
Raumforderung der Haut	1 (0,5)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Gemuetszustand veraendert	0 (0)	1 (0,5)
a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der TPC in der Studie ASCENT sind Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.		
b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA		
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; TPC: Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes); UE: unerwünschtes Ereignis		

## Anhang D Grafische Darstellung der Ereigniszeitanalysen

### D.1 Mortalität

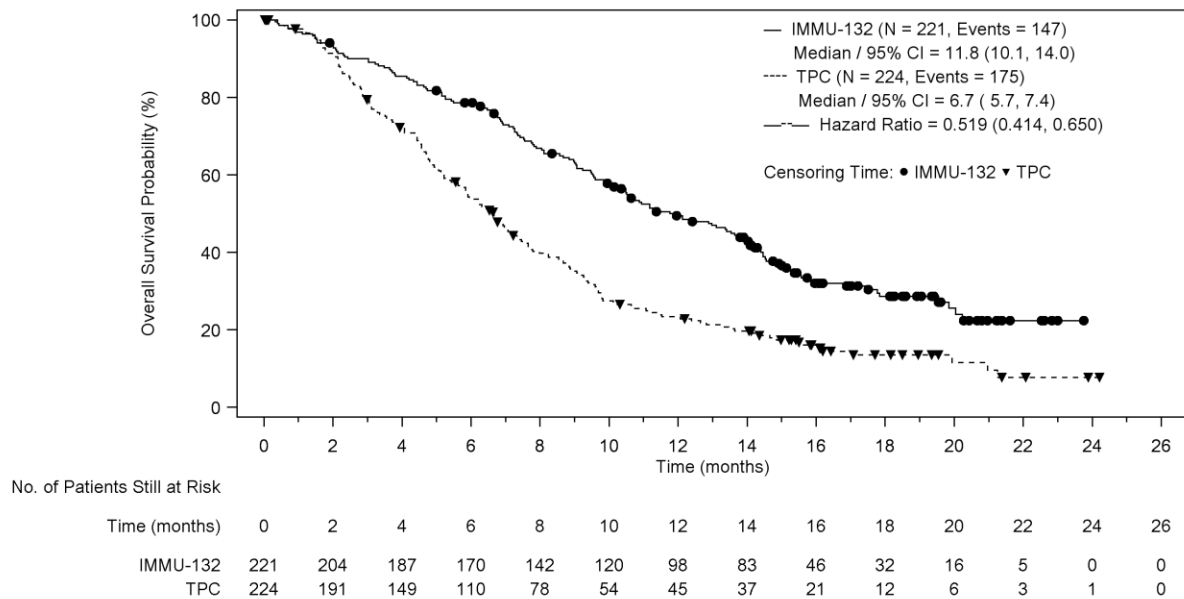


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ereignis (Studie ASCENT)

### D.2 Morbidität

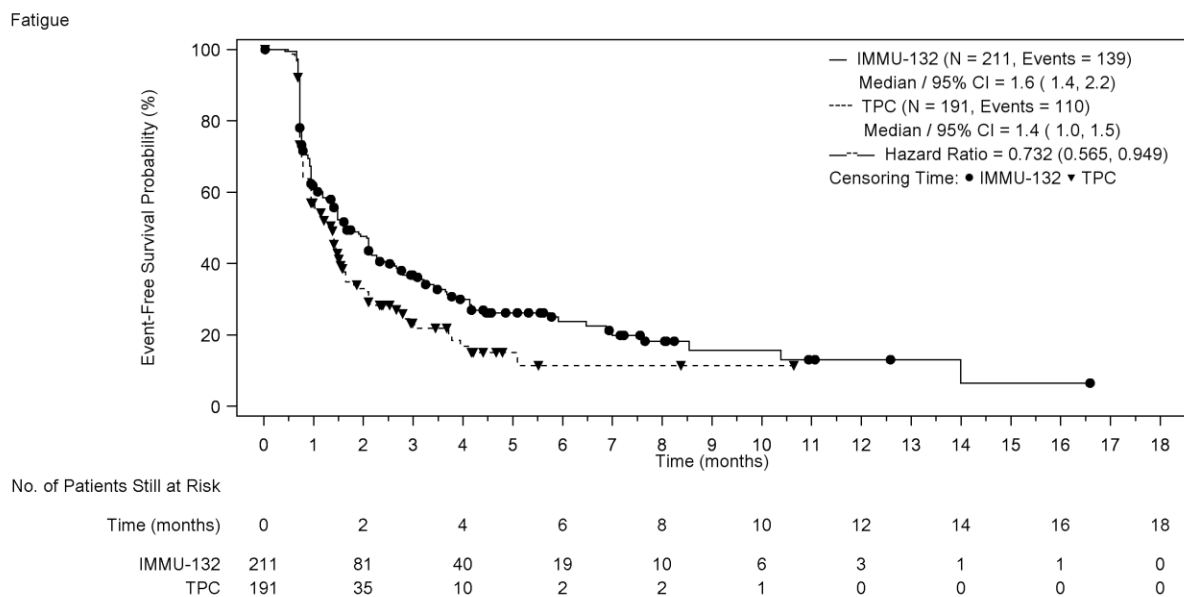
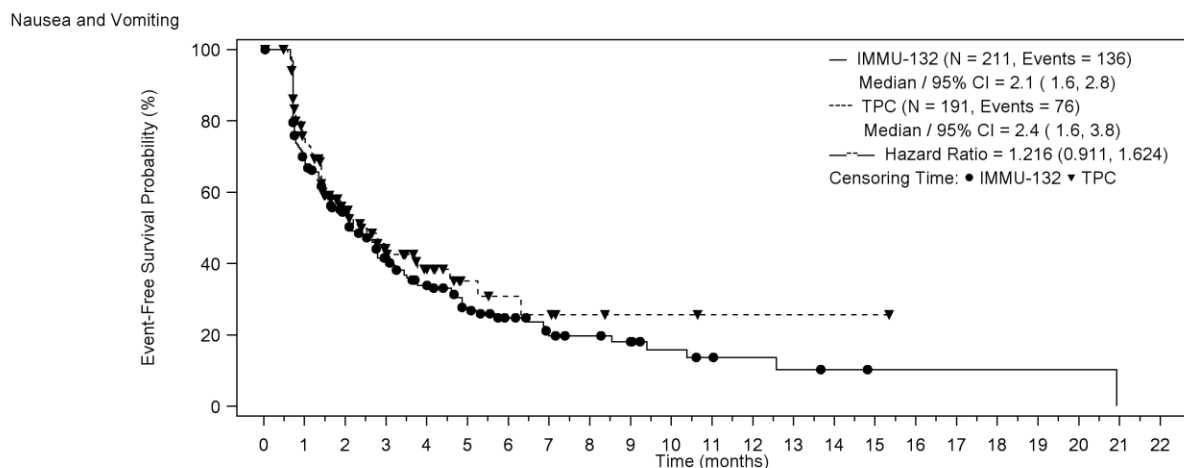


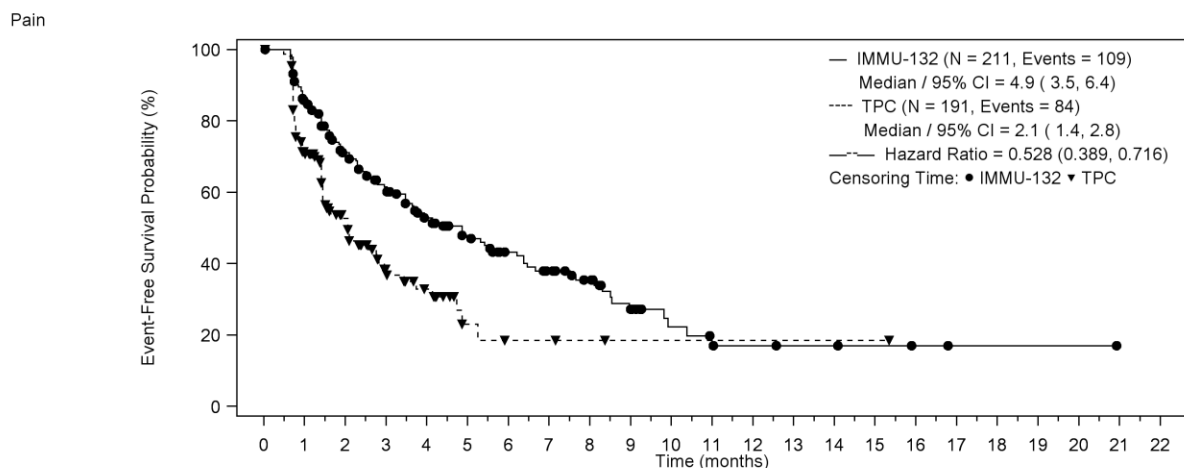
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	211	90	45	22	13	7	4	2	1	1	1	0
TPC	191	49	17	6	3	2	1	1	0	0	0	0

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)



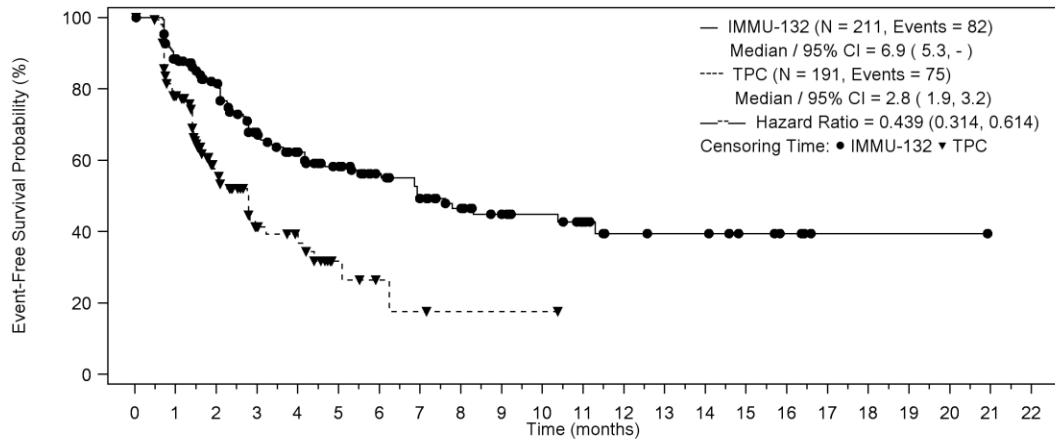
No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	211	121	72	41	26	9	5	4	2	1	1	0
TPC	191	51	15	3	2	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerz, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)



Dyspnoea

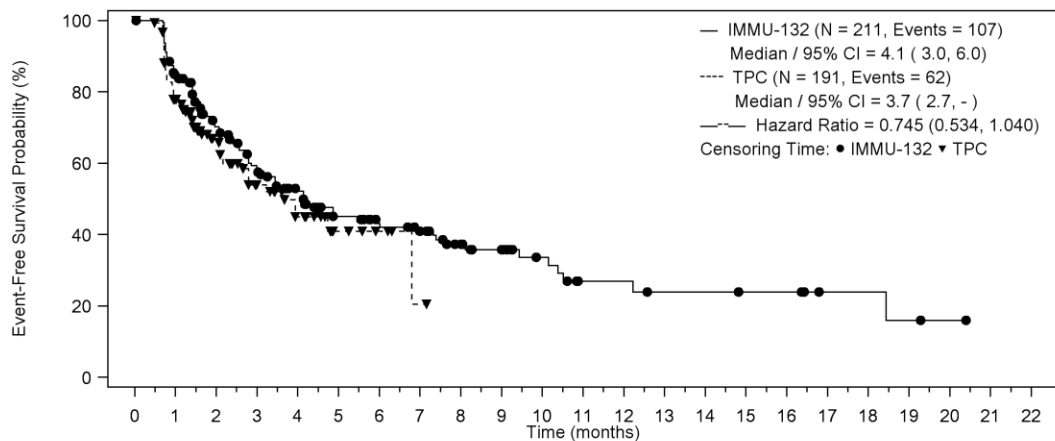


No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	211	135	81	50	34	21	10	9	4	1	1	0
TPC	191	52	16	3	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)

Insomnia



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	211	121	72	41	27	15	9	7	6	3	1	0
TPC	191	58	18	4	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)

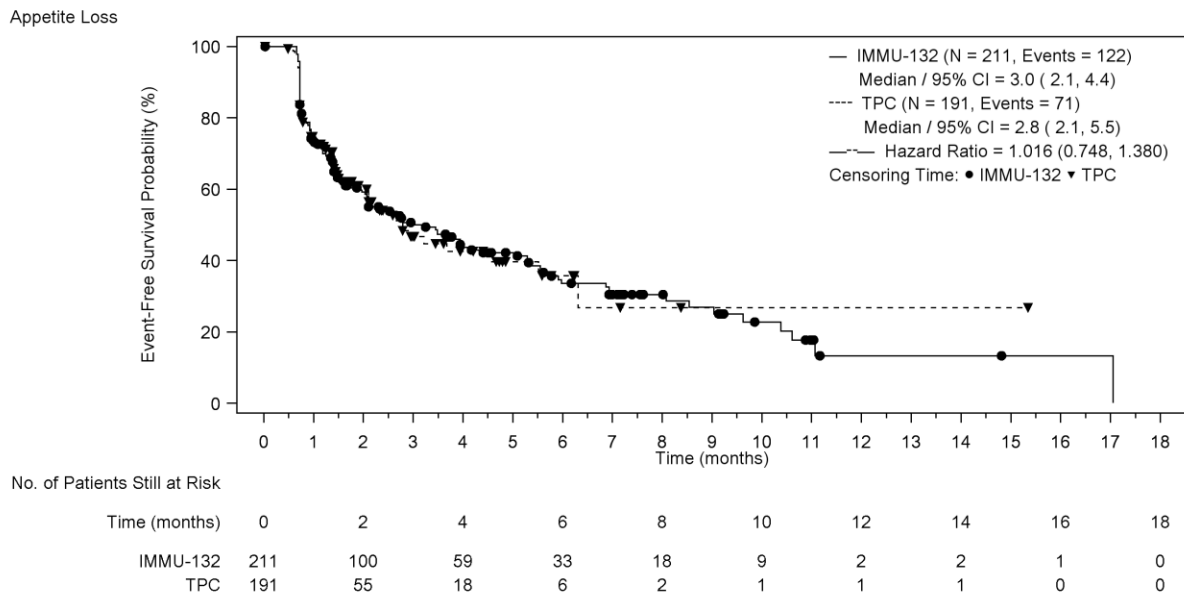


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitlosigkeit, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)

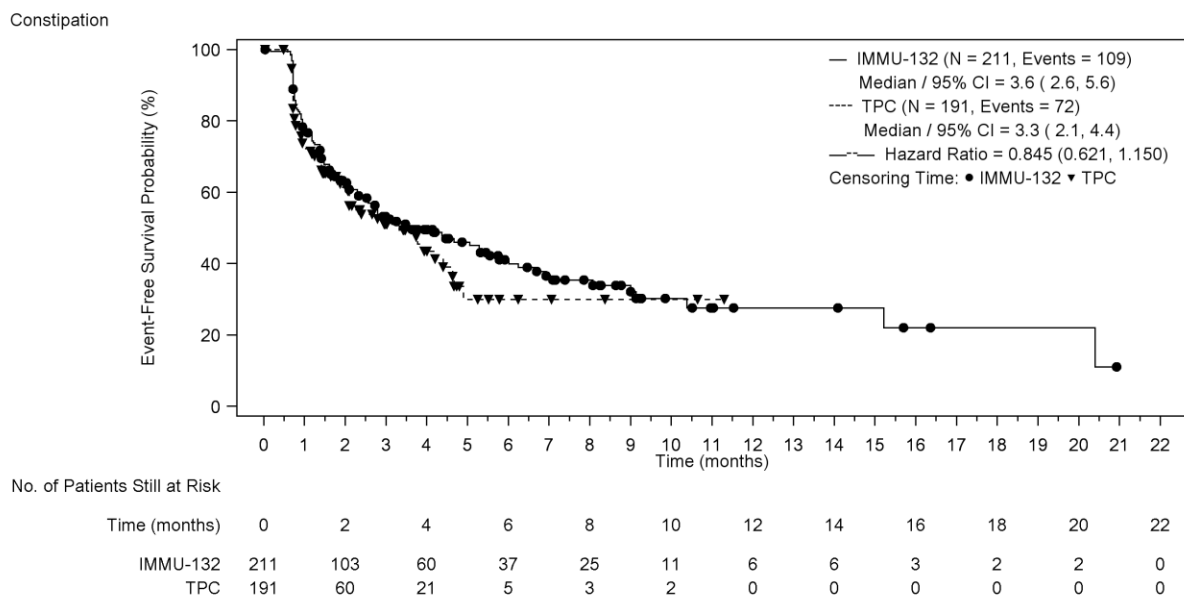
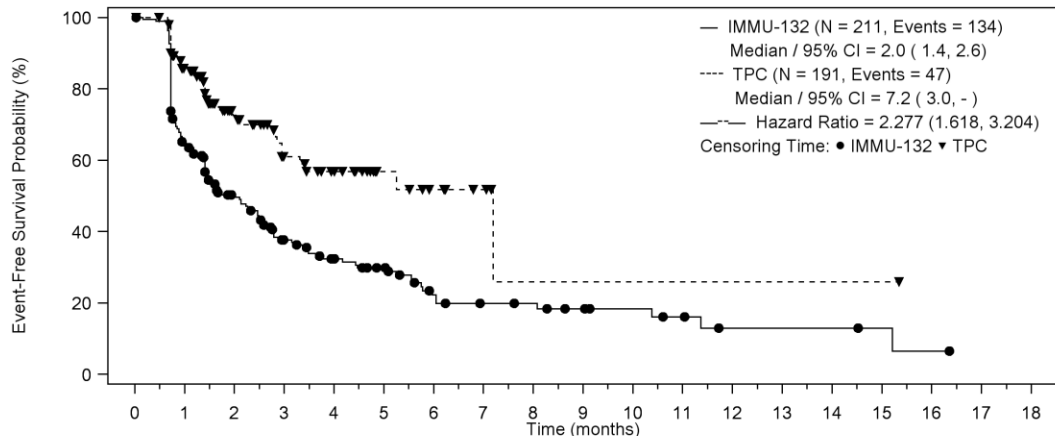


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Verstopfung, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)

Diarrhoea



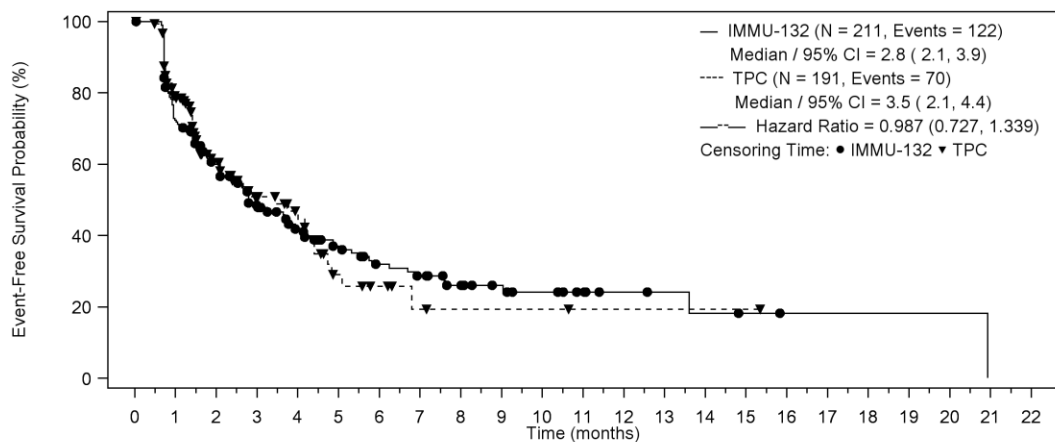
No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
IMMU-132	211	78	39	19	13	8	3	3	1	0
TPC	191	60	22	7	1	1	1	1	0	0

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)

### D.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

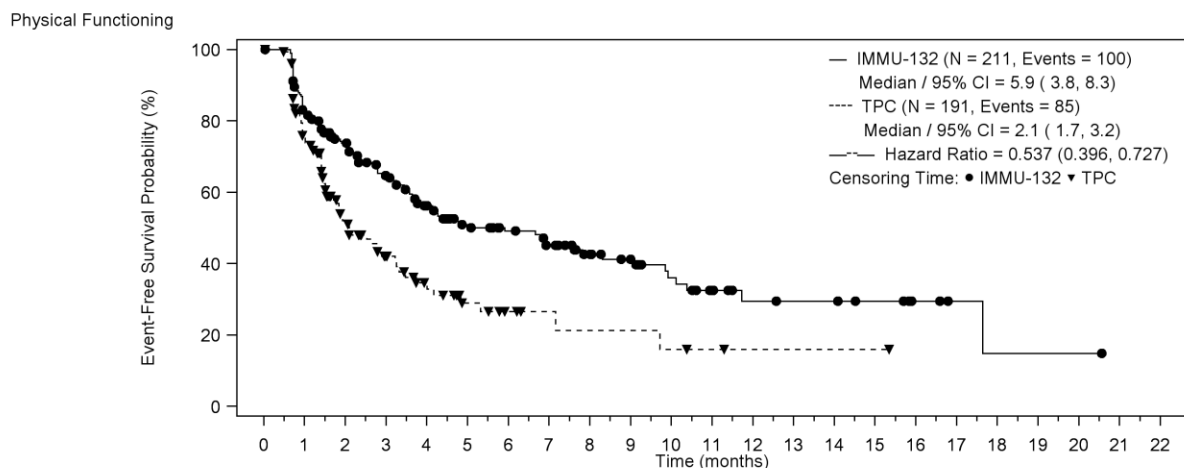
Global Health Status / QoL



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	211	103	58	29	19	11	5	3	1	1	1	0
TPC	191	54	21	6	2	2	1	1	0	0	0	0

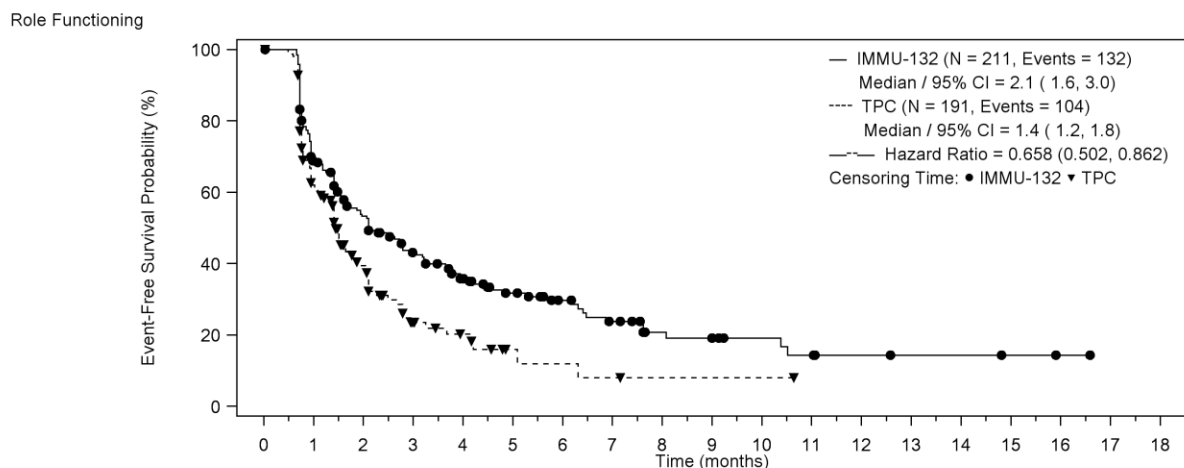
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	211	126	81	50	33	20	10	9	4	1	1	0
TPC	191	53	20	7	4	3	1	1	0	0	0	0

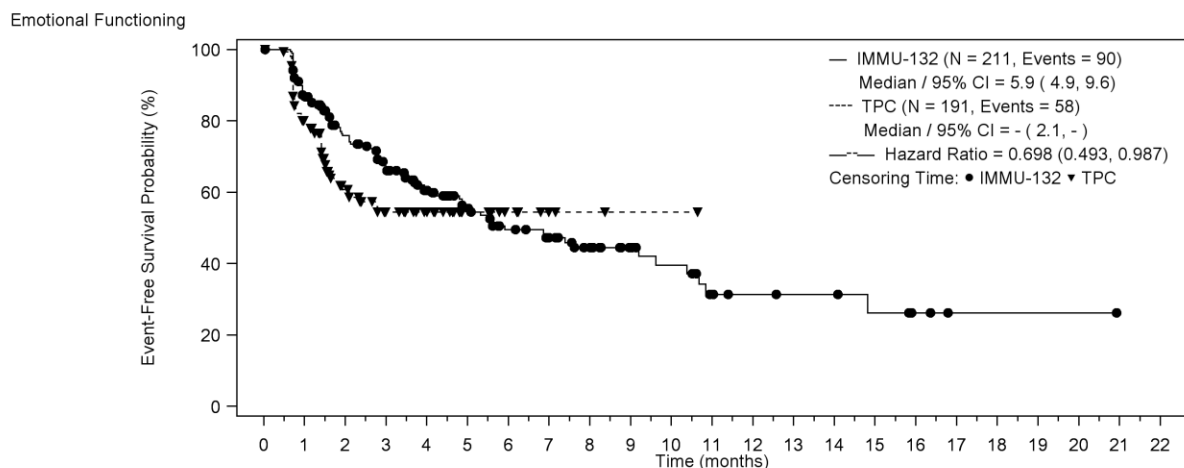
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
IMMU-132	211	93	49	26	12	8	4	3	1	0
TPC	191	39	10	3	1	1	0	0	0	0

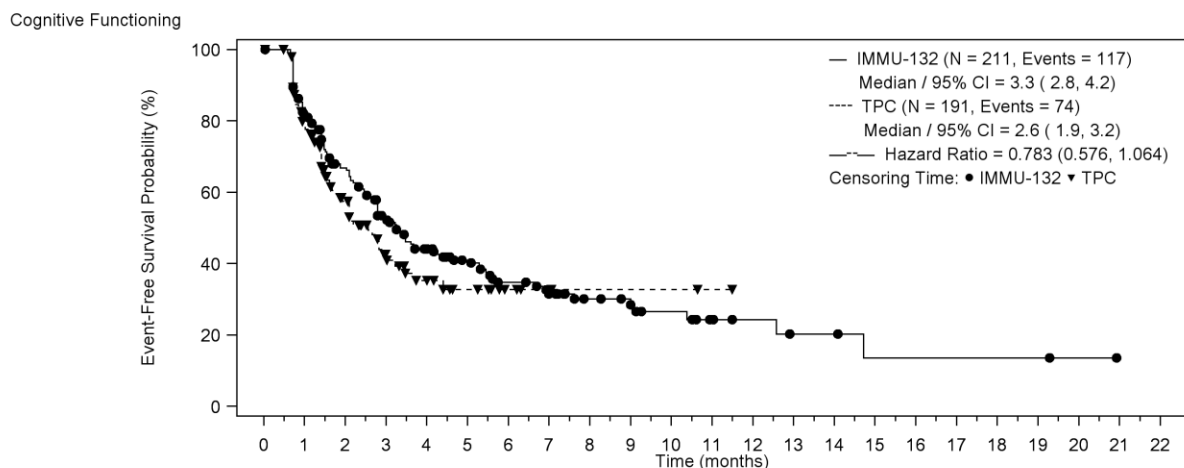
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	211	129	82	46	30	16	8	7	3	1	1	0
TPC	191	57	23	7	2	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	211	114	62	34	20	12	6	4	2	2	1	0
TPC	191	54	16	5	2	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)

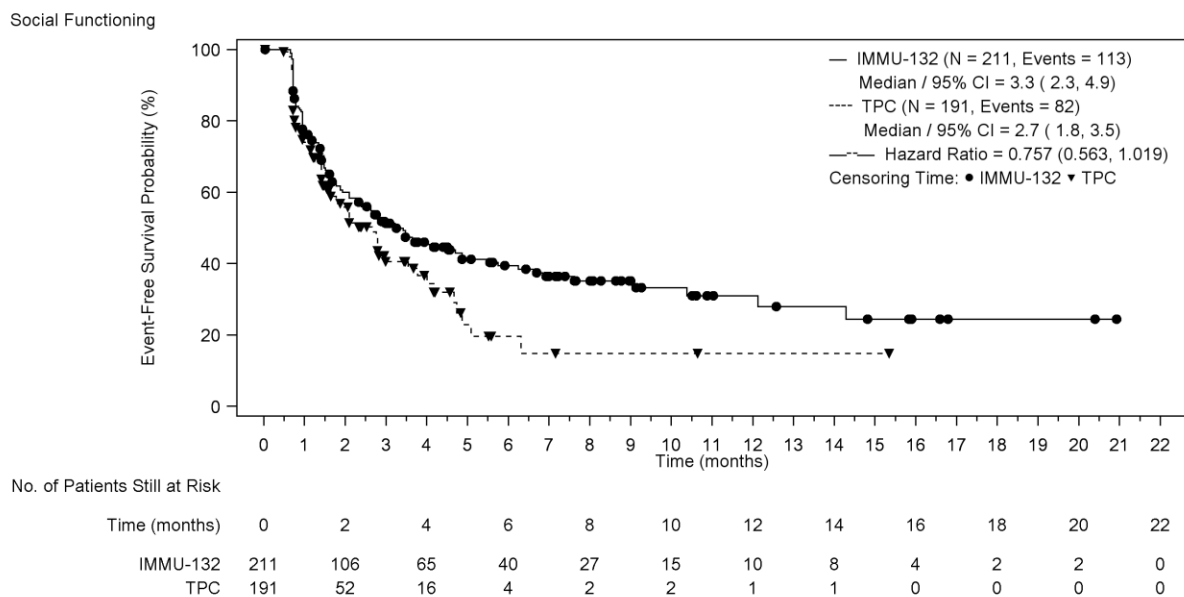


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ASCENT)

#### D.4 Nebenwirkungen

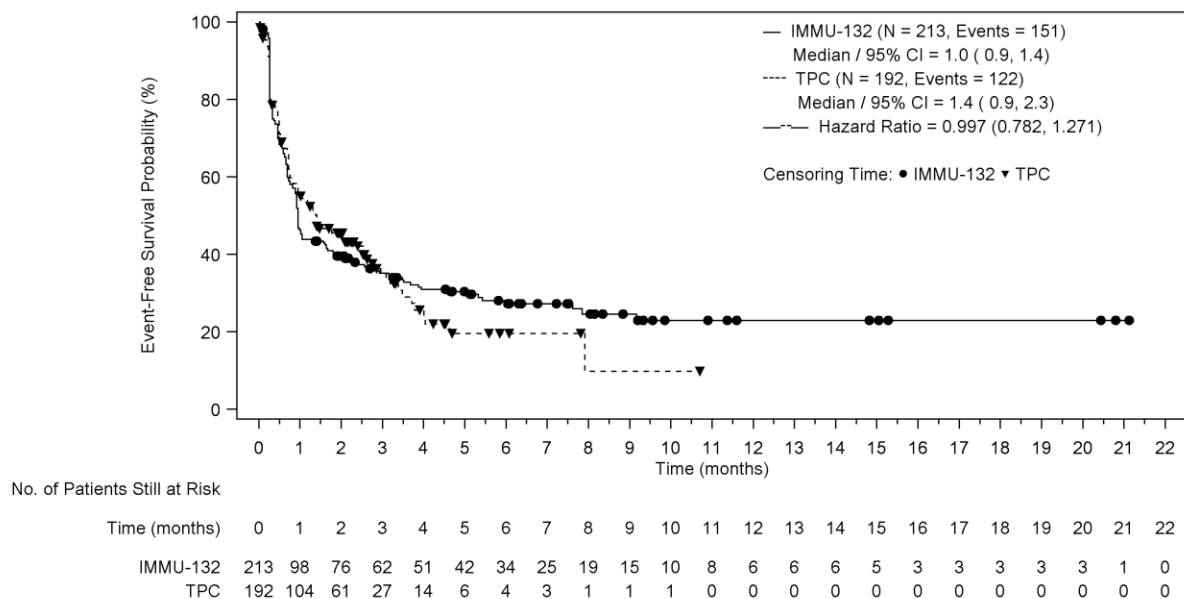


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven, schwere UEs, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT)

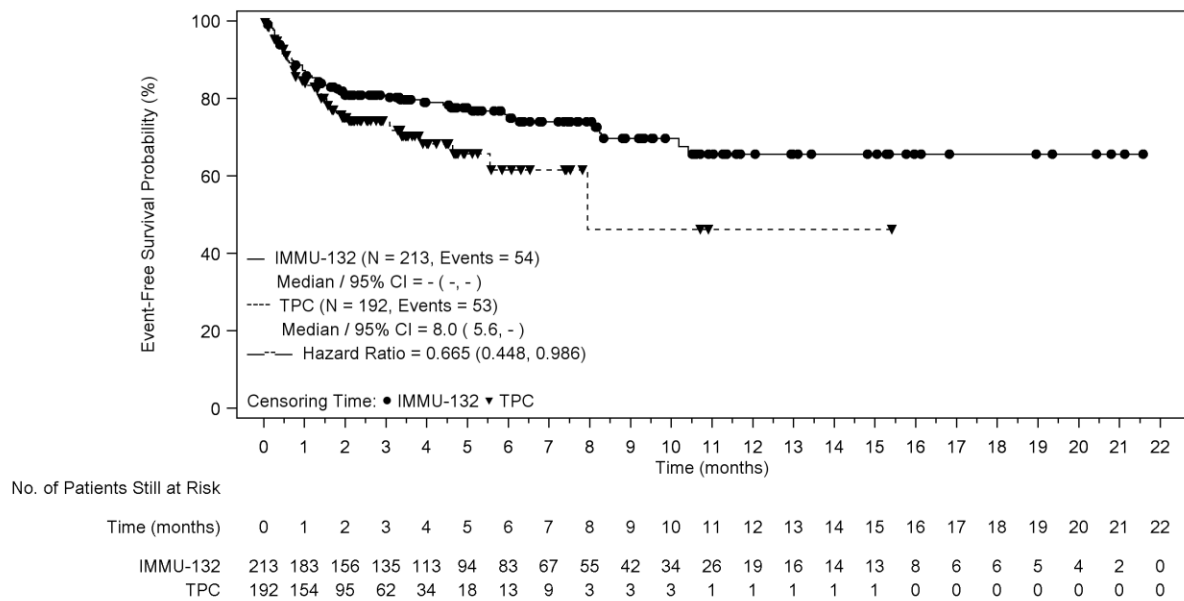


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven, SUEs, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT)

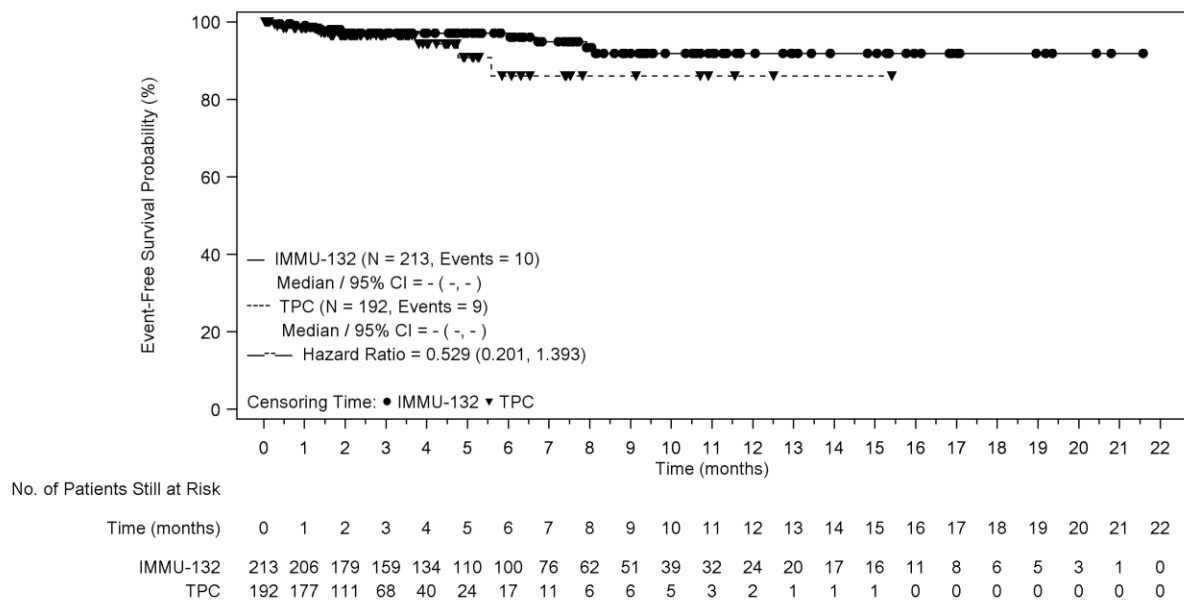
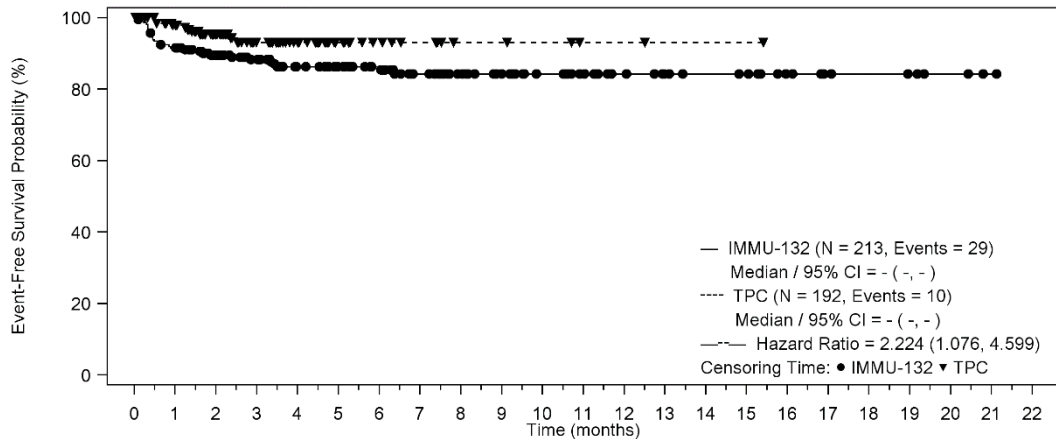


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven, Abbruch wegen UE, Zeit bis zum Ereignis (Studie ASCENT)

Frequent TEAE SOC Grade >=3 - Gastrointestinal disorders

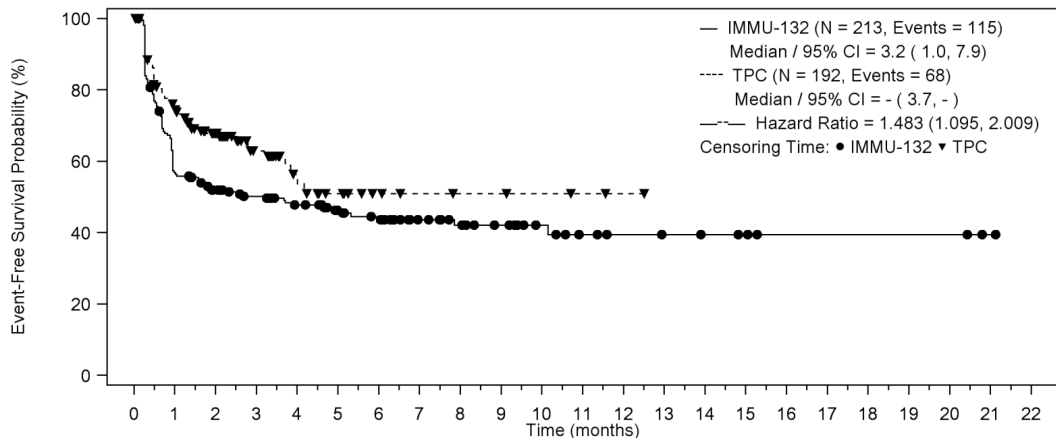


No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	213	166	118	91	55	35	22	16	10	6	3	0
TPC	192	109	40	16	5	4	2	1	0	0	0	0

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven, gastrointestinale Toxizität, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT)

Neutropenia



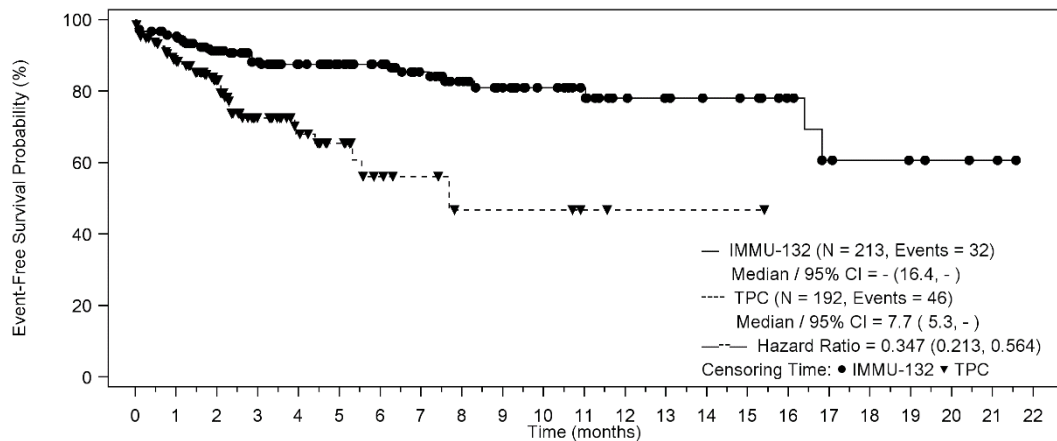
No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	213	97	74	48	27	16	8	6	3	3	3	0
TPC	192	80	21	7	4	3	1	0	0	0	0	0

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven, Neutropenie, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT)



Neuropathy

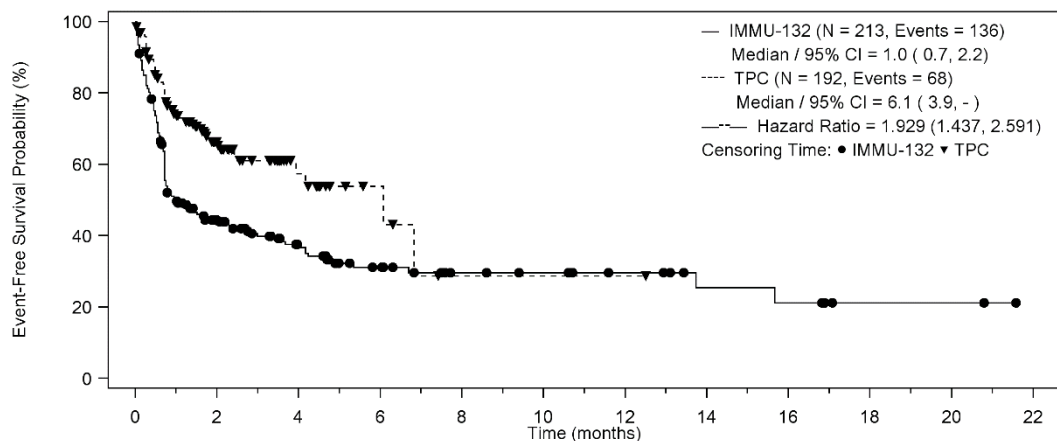


No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	213	165	119	90	53	33	19	15	10	5	3	0
TPC	192	93	30	10	4	4	1	1	0	0	0	0

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven, Neuropathie, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT)

Frequent TEAE SOC - Skin and subcutaneous tissue disorders

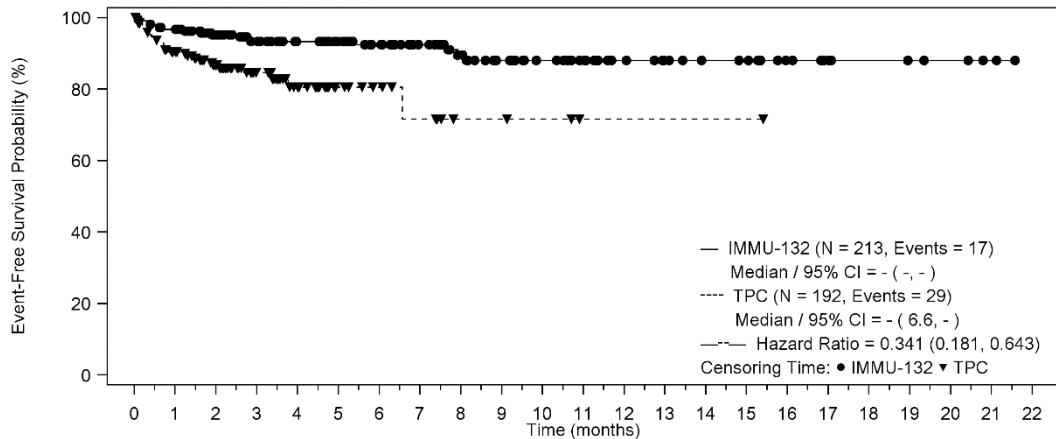


No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	213	78	45	26	16	14	10	6	5	2	2	0
TPC	192	64	16	5	1	1	1	0	0	0	0	0

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT)

Frequent TEAE SOC Grade  $\geq 3$  - General disorders and administration site conditions

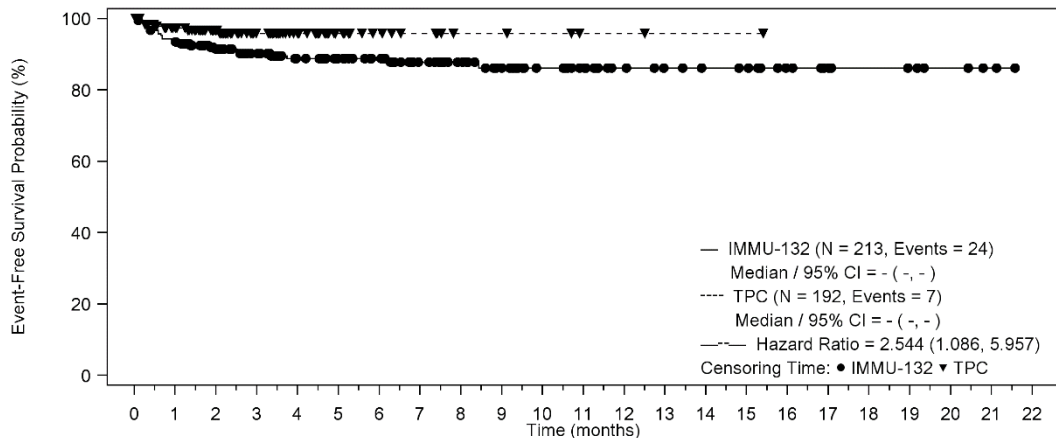


No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	213	175	130	97	59	38	24	17	11	6	4	0
TPC	192	102	33	12	4	3	1	1	0	0	0	0

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT)

Frequent TEAE SOC Grade  $\geq 3$  - Metabolism and nutrition disorders

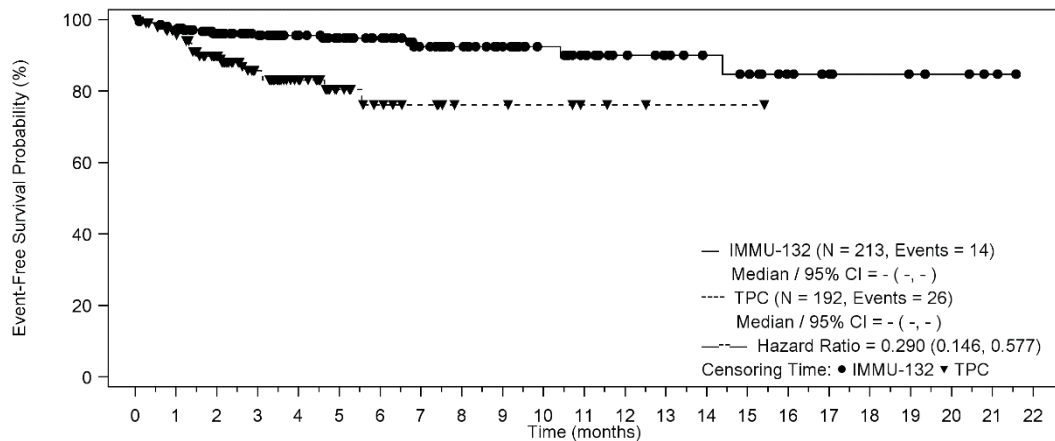


No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	213	170	121	93	59	36	23	18	12	7	4	0
TPC	192	108	40	16	5	4	2	1	0	0	0	0

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT)

Frequent TEAE SOC Grade  $\geq 3$  - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



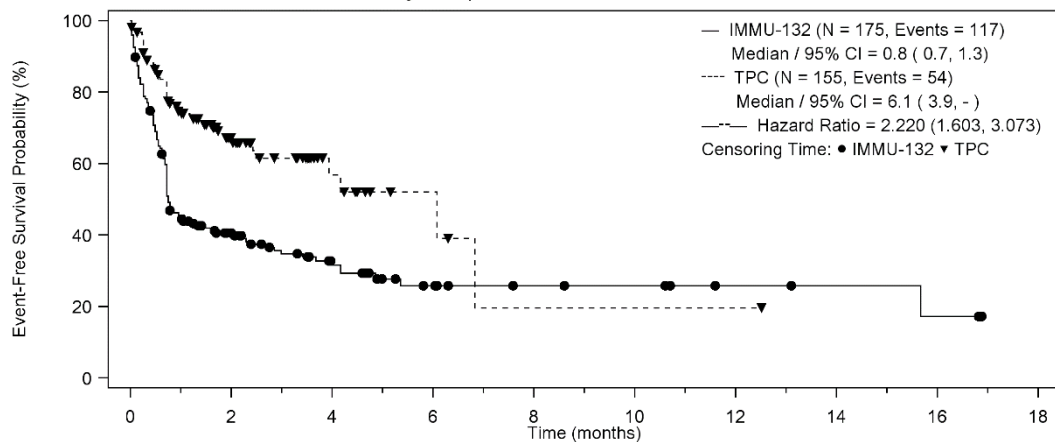
No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	213	179	133	99	62	39	24	17	10	6	4	0
TPC	192	108	40	16	6	5	2	1	0	0	0	0

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT)

## D.5 Subgruppenanalysen

Frequent TEAE SOC - Skin and subcutaneous tissue disorders / Age Group: <65

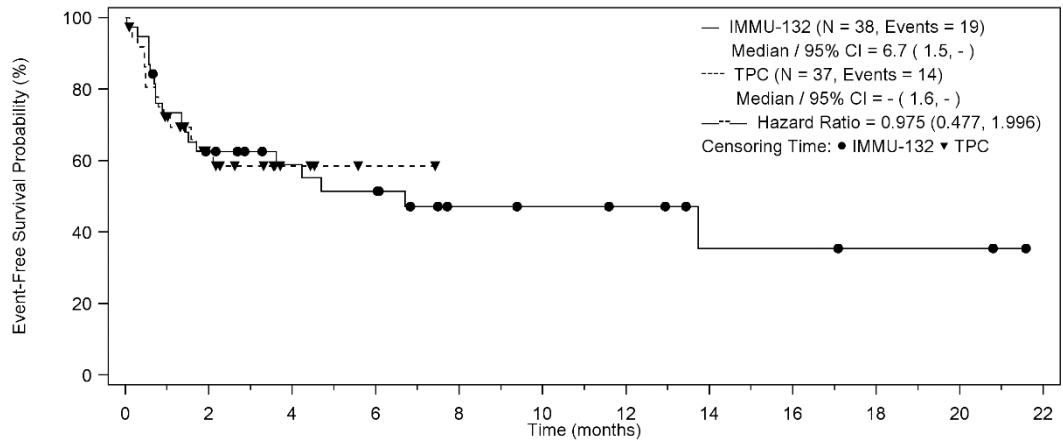


No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
IMMU-132	175	56	29	12	8	7	4	3	2	0
TPC	155	49	12	4	1	1	1	0	0	0

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Alter < 65 Jahre, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT)

Frequent TEAE SOC - Skin and subcutaneous tissue disorders / Age Group: >=65



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
IMMU-132	38	22	16	14	8	7	6	3	3	2	2	0
TPC	37	15	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurven, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Alter  $\geq$  65 Jahre, Zeit bis zum 1. Ereignis (Studie ASCENT)