



Zusammenfassende Dokumentation

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

Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ,
mindestens 2 Vortherapien)

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	20
4.	Verfahrensablauf.....	21
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
5.1	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	43

5.2	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	66
5.3	Stellungnahme Seagen Germany GmbH.....	72
5.4	Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GmbH	77
5.5	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	82
5.6	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	87
5.7	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.	92
5.8	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemein-schaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	108
D.	Anlagen.....	147
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	147
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	158

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sacituzumab Govitecan ist der 1. Dezember 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. November 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sacituzumab Govitecan (Trodelvy) gemäß Fachinformation

Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem triple-negativem Brustkrebs (mTNBC), die mindestens zwei vorangegangene systemische Therapien, davon mindestens eine für die fortgeschrittene Erkrankung, erhalten haben

– Capecitabin

oder

– Eribulin

oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Vinorelbin

oder

- eine Anthrazyklin- *oder* Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

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

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Sacituzumab Govitecan Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Eribulin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin, Olaparib und Talazoparib zugelassen.
- zu 2. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
 - Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
 - Talazoparib: Beschluss vom 20. November 2020

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

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

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

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

zu 3. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle bleibt davon unberührt.

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

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

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

Vor dem Hintergrund, dass sich das Anwendungsgebiet auf den dreifach-negativen Rezeptorstatus bezieht, werden keine endokrinen Therapien sowie Therapien, die ausschließlich bei HER2-positivem Brustkrebs angezeigt sind, berücksichtigt.

Weiterhin wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und/oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

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

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

Bezüglich der zytotoxischen Chemotherapien sollten primär Monotherapien zur Anwendung kommen. Lediglich bei stärkeren Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten wird eine Polychemotherapie als indiziert angesehen.

Eine Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen kommt bei Patientinnen und Patienten in Betracht, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie

erhalten haben oder auch als Re-Therapie bei entsprechend individuellen Voraussetzungen.

Von den in verschiedenen Leitlinien, neben Taxanen und Anthrazyklinen, primär genannten Wirkstoffen sind Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin zur Anwendung als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen.

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Begründung:

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

In der Studie ASCENT wurde Sacituzumab Govitecan mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Wahl mit den Therapieoptionen Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin oder Gemcitabin (jeweils als Monotherapie) verglichen.

In die Studie wurden insgesamt 529 erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom eingeschlossen, die mit mindestens 2 systemischen Chemotherapien für die nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt waren.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert dem Interventionsarm (n = 267) oder dem Kontrollarm (n = 262) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) und Anzahl vorheriger Therapien für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung (2 oder 3 vs. > 3 Therapien).

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer eine relevante Teilpopulation der Studie ASCENT vor. Diese Teilpopulation umfasst 224 (vs. 221) Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde. In der relevanten Teilpopulation wurden 8 (3,6 %) vs. 32 (14,3 %) der Patientinnen und Patienten 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 Gabe 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 Therapie konnte nach der ersten Feststellung einer Krankheitsprogression fortgesetzt werden, sofern die Patientin oder der Patient aus Sicht der Prüferin oder des Prüfarztes davon profitierte. Die Behandlung musste jedoch abgebrochen werden, sofern ein darauf folgender bildgebender Befund die Krankheitsprogression bestätigte.

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

Die abgeschlossene Studie wurde in 82 Studienzentren in Europa und in Nordamerika durchgeführt und wurde November 2017 begonnen. Zum Zeitpunkt des Studienendes liegen keine Informationen vor.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Datenschnitte vom 11.03.2020 sowie vom 25.02.2021 herangezogen.

In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde angemerkt, dass Subgruppenanalysen zur Untersuchung, ob unterschiedliche Effekte von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu den einzelnen Optionen der Vergleichstherapie vorliegen, wünschenswert gewesen wären. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Analysen der Studienergebnisse zu Sacituzumab Govitecan getrennt für die einzelnen in der Studie eingesetzten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Auf Basis dieser Ergebnisse wird festgestellt, dass die Ergebnisse zu den verschiedenen Therapieoptionen zusammengefasst interpretiert werden können.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Im Dossier lagen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Auswertungen zum Datenschnitt vom 25.02.2021 für die bewertungsrelevante Teilpopulation vor. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertung nachgereicht. Diese wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

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

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

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

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie ASCENT mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

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

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

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

Bezüglich des Endpunkts Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich hinsichtlich der Symptomatik Vorteile als auch ein Nachteil für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wobei die positiven Effekte von Sacituzumab Govitecan insgesamt überwiegen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ASCENT mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

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

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion und soziale Funktion liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

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

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

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

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)

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

Spezifische unerwünschte Ereignisse

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

Bezüglich der 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 Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin.

Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität, Neutropenie, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des

Unterhautgewebes (UEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zum Kontrollarm vor.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich bei der Subgruppenanalyse bezüglich des Merkmals Alter ein Beleg für eine Effektmodifikation. Für Personen mit einem Alter < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sacituzumab Govitecan wogegen für Personen mit einem Alter ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Da sich diese Effektmodifikation nicht bei weiteren Endpunkten zeigt, wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet.

Die im Dossier sowie im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegte Daten zum Hand-Fuß-Syndrom sind nicht verwertbar, da seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Ereigniszeitanalysen, welche für eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erforderlich sind, eingereicht wurden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lassen sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin Vor- sowie auch Nachteile feststellen, wobei die positiven Effekte von Sacituzumab Govitecan insgesamt überwiegen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinoms, bei Erwachsenen, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der Studie ASCENT zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin. Das Ausmaß des Effektes wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Symptomatik ergeben sich für den EORTC QLQ-C30 mehrere Vorteile als auch ein Nachteil für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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

Insgesamt wird für Sacituzumab Govitecan eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, insbesondere vor dem Hintergrund der Krankheitsschwere des triple-negativen

Mammakarzinoms bzw. der ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten, welche sich zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in einer späten Therapielinie befinden.

In der Gesamtbewertung wird für Sacituzumab Govitecan bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der abgeschlossenen, offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie ASCENT.

Auf Basis der im Dossier eingereichten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie ASCENT vom IQWiG als hoch eingestuft, da im Interventionsarm 3,6 % und im Kontrollarm 14,3 % der Patientinnen und Patienten keine Studienmedikation nach Randomisierung erhielten und unklar war, wie diese Patientinnen und Patienten in der Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt wurden. Für die anderen Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität geht aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers hervor, dass die Personen ohne Erhalt einer Studienmedikation in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren Angaben zu den Gründen des Studienabbruchs, dem Beobachtungsstatus, sowie zur Beobachtungsdauer und zu Zensierungen für das Gesamtüberleben vorgelegt. Aus diesen Angaben geht hervor, dass keine Patientin oder Patient im Interventionsarm und 8 (3,6 %) Patientinnen im Kontrollarm zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert wurden.

Unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Personen, die für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert wurden, wird das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Nicht-Berücksichtigung der Personen, die keine Studienmedikation erhielten, sowie aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung und den im Studienverlauf sinkenden Rücklauf zum Fragebogen als hoch eingestuft.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE werden aufgrund der subjektiven Entscheidung zum Abbruch der Therapie als hoch verzerrt bewertet. Darüber hinaus ergibt sich für die spezifischen UE aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotential.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Trodelvy mit dem Wirkstoff Sacituzumab Govitecan.

Sacituzumab Govitecan ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

Der Bewertung liegt die offene, randomisierte, multizentrische Phase III Studie ASCENT zugrunde, in der Sacituzumab Govitecan im Vergleich mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Wahl mit den Therapieoptionen Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin oder Gemcitabin (jeweils als Monotherapie) untersucht worden ist.

Die Bewertung basiert auf Auswertungen zu einer Teilpopulation von Studienteilnehmenden, für die vor Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff im Kontrollarm gewählt wurde.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.) bestimmt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin. Das Ausmaß des Effektes wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Symptomatik ergeben sich für den EORTC QLQ-C30 mehrere Vorteile als auch ein Nachteil für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bei den Nebenwirkungen ergibt sich ein Vorteil für Sacituzumab Govitecan bei schwerwiegenden UE sowie im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE, wobei die positiven Effekte von Sacituzumab Govitecan überwiegen.

In der Gesamtbewertung wird für Sacituzumab Govitecan ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft.

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

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

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

Es werden im Dossier Überlebenszeiten, die in Kombination mit den im Dossier dargestellten Anteilswerten für das triple-negative Mammakarzinom veranschlagt, welche zu einer Unterschätzung führen. Hierbei werden Patientinnen und Patienten, die bis zum Jahr 2021 in das nicht resezierbare nicht metastasierte Stadium eintreten und im Jahr 2021 noch erfasst werden könnten, nicht berücksichtigt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trodelvy (Wirkstoff: Sacituzumab Govitecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. April 2022):

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

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

Die Verabreichung muss in einer Umgebung stattfinden, in der eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation sofort verfügbar ist.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Sacituzumab govitecan	1 x an Tag 1 und 8 eines 21-Tage Zyklus	17,4	2	34,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21 Tage- Zyklus	17,4	14	243,6
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Eribulin	1 x an Tag 1 und 8 eines 21-Tage- Zyklus	17,4	2	34,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie				
Docetaxel	1 x pro 21 Tage - Zyklus	17,4	1	17,4
Doxorubicin	1 x pro 21 Tage - Zyklus	5 - 11 ²	1	5 - 11
Doxorubicin, pegyliert	1 x pro 28 Tage - Zyklus	13,0	1	13,0
Epirubicin	1 x pro 21 Tage - Zyklus	6 - 8 ³	1	6 - 8
Paclitaxel	1 x pro 21 Tage - Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	1 x pro 21 Tage - Zyklus	17,4	1	17,4

Verbrauch:

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

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁴

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m² für Doxorubicin bzw. 900 – 1.000 mg/m² für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 - 80 mg/m² und 60 - 75 mg/m²; Epirubicin: 75 - 90 mg/m² und 60 - 90 mg/m². Für die Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten

² Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450 – 550 mg/m².

³ Gemäß Fachinformation von Epirubicin sollte eine kumulative Gesamtdosis des Wirkstoffs von 900 – 1 000 mg/ m² nicht überschritten werden.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 - 80 mg/m² und Epirubicin: 60 - 90 mg/m². In der Tabelle „Verbrauch“ werden ausschließlich die Dosierungsschemata dargestellt, die bei der Berechnung die Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sacituzumab govitecan	10 mg/kg = 687 mg	687 mg	4 x 200 mg	34,8	139,2 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin	2 150 mg ⁵	4 300 mg	8 x 500 mg + 2 x 150 mg	243,6	1 948,8 x 500 mg + 487,2 x 150 mg
Vinorelbin	25 - 30 mg/m ² = 44 mg - 52,8 mg	44 mg – 52,8 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg - 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg
Eribulin	1,23 mg/m ² = 2,16 mg	2,16 mg	3 x 0,88 mg	34,8	104,4 x 0,88 mg
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie					
Docetaxel	100 mg/m ² = 176 mg	176 mg	1 x 160 mg + 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 160 mg + 17,4 x 20 mg
Doxorubicin	50 mg/m ² - 80 mg/m ² = 88 mg - 140,8 mg -	88 mg – 140,8 mg	1 x 100 mg – 1 x 150 mg	5 - 11	5 x 100 mg – 11 x 150 mg
Doxorubicin, pegyliert	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	2 x 20 mg + 1 x 50 mg	13,0	26,0 x 20 mg + 13,0 x 50 mg
Epirubicin	60 mg/m ² - 90 mg/m ² = 105,6 mg - 158,4 mg -	105,6 mg - 158,4 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg - 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	6 - 8	6 x 100 mg + 6 x 10 mg - 8 x 100 mg + 8 x 50 mg + 8 x 10 mg

⁵ Fachinformation Capecitabin (Xeloda®): Standarddosierung für KOF 1,67-1,78: 2.150 mg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	175 mg/m ² =308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
nab-Paclitaxel	260 mg/m ² = 457,6 mg	457,6 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sacituzumab govitecan 200 mg	1 PKI	1 273,06 €	1,77 €	69,86 €	1 201,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 150 mg ⁶	120 FTA	54,11 €	1,77 €	3,39 €	48,95 €
Capecitabin 500 mg ⁶	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,11 €	138,93 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	154,13 €	1,77 €	6,78 €	145,58 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1 160,06 €	1,77 €	54,52 €	1 103,77 €
Doxorubicin 100 mg ⁶	1 ILO	285,75 €	1,77 €	21,71 €	262,27 €
Doxorubicin 150 mg ⁶	1 IFK	418,32 €	1,77 €	32,19 €	384,36 €
Doxorubicin, pegyliert 20 mg	1 IFK	776,63 €	1,77 €	42,37 €	732,49 €
Doxorubicin, pegyliert 50 mg	1 IFK	1 912,60 €	1,77 €	105,94 €	1 804,89 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,47 €	1,77 €	1,34 €	36,36 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,41 €	1,77 €	6,84 €	146,80 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Eribulin 0,88 mg	6 ILO	2 429,93 €	1,77 €	135,48 €	2 292,68 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	115,75 €	1,77 €	4,96 €	109,02 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	891,24 €	1,77 €	41,76 €	847,71 €
nab Paclitaxel ^v 100 mg	1 PIS	429,33 €	1,77 €	52,91 €	374,65 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	293,98 €	1,77 €	13,42 €	278,79 €
Vinorelbin 50 ng	10 IFK	1 424,53 €	1,77 €	67,07 €	1 355,69 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 1. Mai 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

⁶ Festbetrag

Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin/Patient/Jahr
Dexamethason ⁶ 2 x 20 mg	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	17,4	81,49 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 6,87 mg	5 ILO (4 mg)	18,86 €	1,77 €	1,90 €	15,19 €	17,4	105,72 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP	19,77 €	1,77 €	0,40 €	17,60 €	17,4	61,25 €

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Dezember 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sacituzumab Govitecan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 12. April 2022 statt.

Mit Schreiben vom 12. April 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. April 2022 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	21. April 2022 4. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mindestens 2 Vortherapien)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Mai 2022 (BAnz AT 15.06.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sacituzumab Govitecan wie folgt ergänzt:

Sacituzumab Govitecan

Beschluss vom: 19. Mai 2022

In Kraft getreten am: 19. Mai 2022

BAnz AT 28.06.2022 B7

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2021):

Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem triple-negativem Brustkrebs (mTNBC), die mindestens zwei vorangegangene systemische Therapien, davon mindestens eine für die fortgeschrittene Erkrankung, erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Capecitabin

oder

– Eribulin

oder

– Vinorelbin

oder

– eine Anthrazyklin- *oder* Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-154) und dem Addendum (A22-41) sofern nicht anders indiziert.

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem triple-negativem Brustkrebs (mTNBC), die mindestens zwei vorangegangene systemische Therapien, davon mindestens eine für die fortgeschrittene Erkrankung, erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile bei Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe und Nachteil bei Diarrhö
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile bei körperlicher Funktion, Rollenfunktion und emotionaler Funktion
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei schwerwiegenden UE sowie im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ASCENT: multizentrische, offene, Phase III RCT

- Sacituzumab Govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder Gemcitabin)
- 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.
- Herangezogene Datenschnitte:
 - Datenschnitt 1: 11.03.2020 (Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen)
 - Datenschnitt 2: 25.02.2021 (Gesamtüberleben)

Mortalität

Endpunkt	Sacituzumab Govitecan		Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	221	11,9 [10,2; 14,0] 165 (74,7)	224	6,7 [5,7; 7,5] 190 (84,8)	0,52 [0,42; 0,65] < 0,001 AD: + 5,2 Monate

Morbidität

Endpunkt	Sacituzumab Govitecan		Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^d					
	221	4,6 [4,0; 5,7] 157 (71,0)	224	1,6 [1,5; 2,5] 148 (66,1)	0,44 [0,34; 0,56] < 0,0001 AD: +4 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^e					
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 AD: +0,2 Monate
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 AD: +2,8 Monate
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 AD: +4,1 Monate
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

Endpunkt	Sacituzumab Govitecan		Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^b
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 AD: -5,2 Monate

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Sacituzumab Govitecan		Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^f					
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 AD: +3,8 Monate
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 AD: +0,7 Monate
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

Nebenwirkungen

Endpunkt	Sacituzumab Govitecan		Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	213	0,1 [0,1; 0,1] 212 (99,5)	192	0,1 [0,1; 0,2] 187 (97,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	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 unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	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
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	213	n. e. 10 (4,7)	192	n. e. 9 (4,7)	0,53 [0,20; 1,39] 0,191
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Hand-Fuß-Syndrom	Keine verwertbaren Daten vorhanden ^b				
Gastrointestinale Toxizität ^h	213	n. e. 29 (13,6)	192	n. e. 10 (5,2)	2,22 [1,08; 4,60] 0,027
Neutropenie ⁱ	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 ^j	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) ^k	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 AD: -5,1 Monate
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) ^l	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

Endpunkt	Sacituzumab Govitecan		Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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 Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell bzw. Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Region, Anzahl vorheriger Chemotherapien und bestehender Hirnmetastasen zu Studienbeginn
- b Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell bzw. Log-Rank-Test, jeweils nicht stratifiziert, sofern nicht anders angegeben.
- c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- d Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU)
- e Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)
- f Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
- g Operationalisiert als palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, UEs), keine verwertbaren Ergebnisse; der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor.
- h Operationalisiert als SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), mit dem PT Diarrhö als häufigste Manifestation.
- i Operationalisiert durch die prädefinierte Zusammenstellung des pU der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Febrile Neutropenie jeweils schwere UEs
- j Operationalisiert durch die prädefinierte Zusammenstellung des pU der PTs Gangstörung, Hypästhesie, muskuläre Schwäche, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, jeweils UEs darunter der PT Alopezie als häufigste Manifestation, < 10 % für die PTs trockene Haut und Ausschlag makulo-papulös
- l darunter Ermüdung als häufigste Manifestation

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem triple-negativem Brustkrebs (mTNBC), die mindestens zwei vorangegangene systemische Therapien, davon mindestens eine für die fortgeschrittene Erkrankung, erhalten haben

ca. 1 150 – 2 370 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trodelvy (Wirkstoff: Sacituzumab Govitecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. April 2022):

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

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

Die Verabreichung muss in einer Umgebung stattfinden, in der eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation sofort verfügbar ist.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sacituzumab Govitecan	167 239,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Capecitabin Monotherapie</i>	
Capecitabin	2 454,96 €
<i>Vinorelbin Monotherapie</i>	
Vinorelbin	7 063,14 € - 8 515,64 €
<i>Eribulin Monotherapie</i>	
Eribulin	39 892,63 €
<i>Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie</i>	
<i>Taxane</i>	
Docetaxel	21 738,69 €
nab-Paclitaxel	32 594,55 €
<i>Paclitaxel</i>	
Paclitaxel	16 647,10 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	248,46 €
Gesamt	16 895,56 €
<i>Anthrazykline</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Doxorubicin	1 311,35 € - 4 227,96 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	42 508,31 €
Epirubicin	1 929,96 € - 3 747,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,1	4 212 €
Eribulin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	5 - 11	405 € - 891 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13,0	1 053 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6 - 8	486 € - 648 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>

BAnz AT 28.06.2022 B7

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Sacituzumab Govitecan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. April 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mind. 2 Vortherap



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mind. 2 Vortherapien)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-750)

Modul 1

(pdf 739,42 kB)

Modul 2

(pdf 964,36 kB)

Modul 3

(pdf 2,45 MB)

Modul 4

(pdf 30,98 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mind. 2 Vortherapie) Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,21 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sacituzumab Govitecan (Trodelvy)

Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem triple-negativem Brustkrebs (mTNBC), die mindestens zwei vorangegangene systemische Therapien, davon mindestens eine für die fortgeschrittene Erkrankung, erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sacituzumab govitecan als Monotherapie:

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

Stand der Information: November 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,96 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 11.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sacituzumab Govitecan - 2021-12-01-D-750*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 11.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. April 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	21.03.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	16.03.2022
Seagen Germany GmbH	21.03.2022
MSD SHARP & DOHME GmbH	21.03.2022
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	22.03.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2022
Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.	23.03.2002
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	22.03.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Herr Mattern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Hack	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Richter	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Finzsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Anton	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Seagen Germany GmbH						
Frau Dr. Bentmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Rancea	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GmbH						
Frau Dr. Gerstner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Prager	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Herr Dr. Ratsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Menzler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.						
Frau Prof. Dr. Lüftner	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)						
Herr Prof. Dr. Schmidt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	21. März 2022
Stellungnahme zu	Sacituzumab Govitecan/Trodelvy®
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sacituzumab Govitecan (SG) (Trodelvy®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung [1].</p> <p>Für Patient/-innen mit mTNBC gab es bisher keine zielgerichteten Therapien. Die eingesetzten Therapieoptionen haben eine begrenzte Wirksamkeit mit nur geringem Vorteil für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und zum Teil erhebliche Nebenwirkungen bzw. Einschränkungen bei der Lebensqualität. Die aggressive Tumorbilogie, die schlechte Prognose und das vermehrte Auftreten bei jüngeren Frauen stellen den fortgeschrittenen TNBC jedoch unter ein besonderes klinisches Interesse [2]. Der Wirkmechanismus von SG stellt dabei einen innovativen Therapieansatz dar. Als Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate, ADC) ist SG spezifisch gegen das Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2), welches auf aggressiven Tumoren wie Brustkrebs überexprimiert vorliegt, gerichtet [3-5].</p> <p>Für SG konnte in der Studie ASCENT eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gezeigt werden. Darüber hinaus zeigen sich eine deutliche Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) sowie eine verbesserte Symptomatik im Vergleich zur zVT. Zudem erreicht SG seine Wirkung bei einer zugleich höheren</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zVT. Hinsichtlich der Verträglichkeit ergibt sich ein gegenüber der zVT vergleichbares Bild.</p> <p>Für SG liegt somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, woraus sich ein erheblicher Zusatznutzen für die Patient/-innen ergibt.</p> <p>Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) leitet in seiner Nutzenbewertung für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet einen erheblichen Zusatznutzen von SG im Vergleich zur zVT ab [6].</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V am 01.03.2022 veröffentlicht (IQWiG Bericht Nr. 1308) [6]. In der vorliegenden Stellungnahme werden spezifische Anmerkungen in der Nutzenbewertung adressiert.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 5, Z. 3 – 4</p> <p>S. 17, Z. 34 – 35</p> <p>S. 28, Z. 16 – 20</p>	<p>Patient/-innen ohne Behandlung mit Studienmedikation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>„8 (3,6 %) vs. 32 (14,3 %) der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation wurden nicht mit der Studienmedikation behandelt.“</p> <p>„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).“</p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Unterschiede in den Anteilen der Patient/-innen zwischen den Studienarmen, die keine Studienmedikation erhalten haben, sind in einem offenen Studiendesign durchaus zu erwarten und lassen sich in der Studie ASCENT im Kontrollarm primär auf den Widerruf der Einwilligungserklärung zurückführen. Die Kommunikation mit den Studienzentren deutet darauf hin, dass sich einige Patient/-innen im Kontrollarm gegen eine Teilnahme an der Studie entschieden, wenn sie nicht in die Interventionsgruppe randomisiert wurden. Als Gründe</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für diese Entscheidung können eine gewisse Studienmüdigkeit bei dieser stark vorthreatierten Patientenpopulation, sowie die fehlende Bereitschaft, Reisetätigkeiten zu den Studienzentren für Standardtherapien auf sich zu nehmen, angenommen werden. Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patient/-innen der Intention-to-Treat (ITT)-Population und der Safety Population sind vergleichbar, so dass sich keine Hinweise auf eine systematische Verzerrung ergeben [7]. Es ist demnach davon auszugehen, dass das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial aufgrund der unterschiedlichen Anteile der Patient/-innen mit erhaltener Studienmedikation nicht relevant erhöht ist.</p> <p>In der Auswertung zum OS und zum PFS wurden alle randomisierten Patient/-innen nach dem ITT-Prinzip entsprechend der Randomisierung berücksichtigt. Gemäß Studienprotokoll wurden alle Patienten/-innen auch nach Abbruch der Studie in einem Survival-Follow-Up alle 4 Wochen nacherhoben. Vorgesehen war die Erhebung des Überlebensstatus per Telefon und schloss auch die Dokumentation von nachfolgenden Therapien der Grunderkrankung ein. Außerdem konnte der Überlebensstatus auch unter Einbeziehung öffentlicher Datenbanken (z. B. Sozialversicherungsdatenbank) dokumentiert werden, sofern dies nach den lokalen Vorschriften möglich war. Alle anderen Erhebungen erfolgten gemäß Studienprotokoll im Rahmen der Studienbehandlung bis zur finalen Studienvisite 4 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation.</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der abgeschlossenen, offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie ASCENT.</p> <p>Auf Basis der im Dossier eingereichten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie ASCENT vom IQWiG als hoch eingestuft, da im Interventionsarm 3,6 % und im Kontrollarm 14,3 % der Patientinnen und Patienten keine Studienmedikation nach Randomisierung erhielten und unklar war, wie diese Patientinnen und Patienten in der Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt wurden. Für die anderen Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität geht aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers hervor, dass die Personen ohne Erhalt einer Studienmedikation in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren Angaben zu den Gründen des Studienabbruchs, dem Beobachtungsstatus, sowie zur Beobachtungsdauer und zu Zensierungen für das Gesamtüberleben vorgelegt. Aus diesen Angaben geht hervor, dass keine Patientin oder Patient im Interventionsarm und 8 (3,6 %) Patientinnen im Kontrollarm zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert wurden.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene kann als niedrig angesehen werden. Für den Endpunkt OS kann ebenfalls von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Personen, die für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert wurden, wird das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.</p>
<p>S. 5, Z. 19 – 23</p>	<p>Anthrazyklin-Vorbehandlung</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Bei allen Patient/-innen wurde gemäß Studienprotokoll vor der Randomisierung die Therapieoption bei einer Zuteilung zum Kontrollarm durch den Prüfarzt/die Prüfarztin bestimmt. Die Zuteilung erfolgte leitliniengerecht gemäß der Zulassung in der</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jeweiligen Region. Eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen war im Studienprotokoll kein Einschlusskriterium.</p> <p>Bei den in der Studie ASCENT eingeschlossenen Patient/-innen handelt es sich um Patient/-innen, die schon mehrere Therapielinien erhalten haben. Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapie wird bereits als (neo)adjuvante Chemotherapie standardmäßig eingesetzt und eine Indikation dahingehend geprüft. [8, 9]. Sollte nicht bereits in der (neo)adjuvanten Therapiesituation eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie eingesetzt worden sein, wären diese in der Erstlinientherapie angezeigt.</p> <p>Es ist daher davon auszugehen, dass bei den Patient/-innen ohne Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Vorbehandlung, diese medizinisch nicht angezeigt gewesen war oder die Patient/-innen dafür ungeeignet waren und die Wirkstoffe Vinorelbin, Eribulin und Capecitabin in der Studie ASCENT daher gemäß ihrer Zulassung eingesetzt wurden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine nicht zulassungskonforme Behandlung der Patient/-innen im Kontrollarm [7].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, Z. 20	<p>Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der vom IQWiG veröffentlichten Nutzenbewertung zu SG wird der morbiditätsrelevante Endpunkt PFS inklusive aller Sensitivitätsanalysen ohne erkennbaren Grund nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Das PFS wird sowohl von Zulassungsbehörden als auch klinischen Fachgesellschaften als ein anerkannter Endpunkt gesehen [10-13] und von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als klinisch relevant anerkannt, selbst wenn keine dokumentierte Verbesserung des OS vorliegt [14]. Auch im klinischen Alltag ist das PFS ein wichtiger Parameter. Die Patient/-innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer späten, palliativen Behandlungssituation, bei einer besonders aggressiven Tumorbilologie des TNBC, weshalb das Hinauszögern des Krankheitsprogress von besonderer Bedeutung ist und insbesondere im Zusammenhang mit der Lebensqualität und dem allgemeinen Gesundheitszustand zu sehen ist. Im Rahmen einer Auswertung des PRAEGNANT-Registers zeigte sich beispielsweise, dass ein Fortschreiten der Erkrankung bei Patient/-innen mit metastasiertem Brustkrebs zu signifikant negativen Auswirkungen</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30, führt [15].

Das frühzeitige Erkennen von belastenden tumorassoziierten Symptomen ist Ziel der onkologischen Palliativmedizin und die aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen sowie psychosozialen Belastungen sind für die Betroffenen von erheblicher Bedeutung, weshalb die Verlängerung der progressionsfreien Zeit unmittelbar patientenrelevant ist.

Das PFS stellt in der Studie ASCENT den primären Endpunkt dar, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt und wurde anhand standardisierter und international anerkannter Kriterien durch ein unabhängiges Review-Komitee erhoben. Das Tumoransprechen wurde hierbei von radiologischen Experten anhand der Bildgebung verblindet und gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.

In der Studie ASCENT wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS im SG-Arm gegenüber der Behandlung unter Therapie nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice, TPC) im Kontrollarm beobachtet. Die mediane Zeit bis zur Progression oder dem Tod im SG-Arm betrug 4,6 Monate und damit drei Monate mehr als unter der zVT mit 1,6 Monaten. Die im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen sowie die Auswertung des objektiven Ansprechens und die klinische Nutzenrate bestätigen zudem die Vorteile von SG und rechtfertigen im Ausmaß die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Demnach kann ein patientenrelevanter Nutzen durch die Behandlung mit SG im Vergleich zur zVT erreicht werden, was bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollte.

Vorgeschlagene Änderung:

Das PFS stellt im Sinne einer Verringerung der Morbidität einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in der Studie ASCENT operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8, Z. 3 – 6	<p>Hand-Fuß-Syndrom</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Im Interventionsarm trat das Hand-Fuß-Syndrom operationalisiert als Preferred Term (PT) palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom insgesamt viermal (1,9 %) und im Kontrollarm sechsmal (3,1 %) auf. Zwei Ereignisse im Kontrollarm waren vom CTCAE Grad 3 [16]. Damit stellen sie kein häufiges Unerwünschtes Ereignis (UE) dar und wurden daher nicht gesondert ausgewertet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die im Dossier sowie im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegte Daten zum Hand-Fuß-Syndrom sind nicht verwertbar, da seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Ereigniszeitanalysen, welche für eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erforderlich sind, eingereicht wurden.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 18, Z. 33 – 41</p> <p>S. 55 Z. 18 – 21</p>	<p>Kombinationstherapien</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><i>„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 viszerale Metastasen oder raschem Tumorwachstum durchgeführt werden sollten.“</i></p>	

Position Gilead Sciences:

Die Anmerkung, dass Brustkrebs-Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck oder raschem Tumorwachstum prinzipiell für eine Kombinationstherapie infrage kommen, ist grundsätzlich nachvollziehbar. Wie bereits im Dossier diskutiert, umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet von SG jedoch Patient/-innen, die bereits zwei oder mehr Vortherapien erhalten haben. Auch in der Studie ASCENT waren ausschließlich stark vortherafierte Patient/-innen eingeschlossen. Für diese Patient/-innen sind die Möglichkeiten einer Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltigen Chemotherapie sowie einer möglichen Re-Therapie und damit auch die Möglichkeiten einer Kombinationstherapie, die vorwiegend aus der Kombination mit einem Anthrazyklin oder Taxan besteht, in der Regel erschöpft.

Entsprechend den Behandlungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) sind Kombinationstherapien lediglich bei der Notwendigkeit einer raschen, dringlichen Remission bei ausgeprägten Symptomen oder einer viszeralen Krise indiziert [9]. Kombinationstherapien sind zudem eher in der Erstlinie vorgesehen und weisen gegenüber den sequentiell verabreichten Monochemotherapien mehr Toxizitäten und somit eine geringere Verträglichkeit auf, ohne einen relevanten Vorteil in der Wirksamkeit zu erzielen. Ein Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen [17]. Darüber hinaus sind einige der Kombinationsmöglichkeiten in Deutschland nicht zugelassen. Beispielsweise ist Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin nur zur Erstlinienbehandlung zugelassen [9, 18]. Zum Einsatz kommen u. a. auch nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin oder Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin und ggf. zusätzlich Bevacizumab, welche in der Indikation allerdings ebenfalls nicht zugelassen sind [8, 9, 19]. Gemcitabin ist für die Behandlung von Patient/-innen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs nach einer Anthrazyklin-haltigen

Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(neo)adjuvanten Chemotherapie nur in Kombination mit Paclitaxel in Deutschland zugelassen, allerdings weder als Monotherapie noch in Kombination mit anderen Zytostatika [19].</p> <p>Es ist anzunehmen, dass für die Patient/-innen in der Studie ASCENT eine Kombinationschemotherapie medizinisch nicht indiziert war. Darüber hinaus würden unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus in Deutschland kaum Kombinationsmöglichkeiten, die nicht ein Anthrazyklin oder Taxan enthalten, als zVT in Frage kommen.</p> <p>Bei der Darstellung der Kosten wurden dementsprechend ausschließlich Monotherapien berücksichtigt, auch da der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für das vorliegende Anwendungsgebiet explizit die zVT als Monotherapien ausgewiesen hat [20]. Die Kostendarstellung im behandelnden Dossier ist daher sachgerecht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	
S. 19, Z. 5 – 7	<p>Subgruppenanalysen Therapie nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice, TPC)</p> <p>Anmerkung: <i>„Subgruppenanalysen zur Untersuchung, ob unterschiedliche Effekte von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu den einzelnen</i></p>	

Optionen der Vergleichstherapie vorliegen, wären wünschenswert gewesen. Diese liegen jedoch nicht vor.“

Position Gilead Sciences:

Die TPC mit den unterschiedlichen Optionen der Vergleichstherapie wurde vor der Randomisierung bestimmt. Subgruppenanalysen für TPC waren in der Studie nicht präspezifiziert und wurden daher nicht im Dossier dargestellt. Nachträglich durchgeführte Subgruppenanalysen bezüglich der einzelnen Optionen der Vergleichstherapie ergeben für alle Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Effektmodifikationen. Bezüglich der UE zeigen sich für die Gesamtrate der UE jeglicher Schweregrade, für die Gesamtrate der Schwere UE sowie für das Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse (UESI) insgesamt, das UESI Neutropenie, für den PT Neutropenie und für die System Organ Class (SOC) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Hinweise auf eine Effektmodifikation. Diese unterschiedlichen Effekte hinsichtlich der UE sind aufgrund des unterschiedlichen Sicherheitsprofils der einzelnen Wirkstoffe im TPC-Arm zu erwarten und lassen sich insbesondere auf Effekte in der Subgruppe der Patient/-innen mit der TPC Capecitabin zurückführen, die zum einen eine geringere Anzahl an Patient/-innen unter den drei Subgruppen aufweist und zum anderen nicht ausgeglichen ist zwischen dem Interventions- und Kontrollarm. Bei den schweren UE zeigen sich gegenläufige, statistisch signifikante Effekte der Subgruppen TPC Capecitabin zuungunsten von SG und TPC Vinorelbin zugunsten SG, in der Subgruppe Eribulin zeigen sich weder Vor- noch Nachteile. Aufgrund der unklaren Ergebnisse für diesen Endpunkt bedeutet dieser Effekt weder einen höheren noch einen geringeren Schaden und wird als nicht fazitrelevant erachtet. Für die weiteren Analysen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert ergeben sich keine Hinweise auf fazitrelevante Effektmodifikationen [7].

Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	<p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde angemerkt, dass Subgruppenanalysen zur Untersuchung, ob unterschiedliche Effekte von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu den einzelnen Optionen der Vergleichstherapie vorliegen, wünschenswert gewesen wären. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Analysen der Studienergebnisse zu Sacituzumab Govitecan getrennt für die einzelnen in der Studie eingesetzten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Auf Basis dieser Ergebnisse wird festgestellt, dass die Ergebnisse zu den verschiedenen Therapieoptionen zusammengefasst interpretiert werden können.</p>
<p>S. 20, Z. 3 – 13</p>	<p>Datenschnitt vom 25.02.2021 Anmerkung <i>„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.</i> <i>Abweichend von den Anforderungen in der Dossiervorlage, gemäß derer sowohl die Darstellung von a priori geplanten als auch von</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers lagen die bereinigten Daten des primären Datenschnitts zum 11.03.2020 vor. Dieser wurde im Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie ASCENT für die finale Analyse entsprechend präspezifiziert und im Rahmen der Zulassung eingereicht. Daran anschließend wurde ein weiterer Datenschnitt zum 25.02.2021 durchgeführt, der zusätzliche Wirksamkeitsdaten der insgesamt noch 17 in der Studie verbliebenen Patient/-innen enthielt und im Dossier nicht berichtet wurde [21]. Wie in der Nutzenbewertung bereits festgestellt, ergeben sich durch diesen aktuelleren Datenschnitt keine zusätzlichen Erkenntnisse, die Einfluss auf die im Dossier dargestellten Ergebnisse haben, da für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE keine weiteren Daten nach der Follow-Up-Visite erhoben wurden. Die aktualisierten Zahlen zum OS aus dem Survival-Follow-Up bestätigen die Ergebnisse des primären Datenschnitts und werden nachfolgend für die relevanten Teilpopulation dargestellt [7].</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
Tabelle: Ergebnisse für OS aus RCT (Studie ASCENT, ITT-Population, Datenschnitt 25.02.2021)																																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SG</th> <th>TPC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben^a (Monate)</td> </tr> <tr> <td>n (fehlende Angabe)</td> <td>221 (0)</td> <td>224 (0)</td> </tr> <tr> <td>Mittel (Std)</td> <td>12,3 (7,54)</td> <td>7,9 (6,71)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td>10,9 (0,3; 30,6)</td> <td>5,9 (0,0; 29,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (Monate)</td> </tr> <tr> <td>Ereignisse n/N (%)</td> <td>165/221 (74,7)</td> <td>190/224 (84,8)</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate) [95%-KI]^b</td> <td>11,9 [10,2; 14,0]</td> <td>6,7 [5,7; 7,5]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">OS-Rate (%) nach</td> </tr> <tr> <td> 6 Monaten [95%-KI]^c</td> <td>78,6 [72,5; 83,4]</td> <td>53,8 [46,7; 60,3]</td> </tr> <tr> <td> 12 Monaten [95%-KI]</td> <td>49,7 [42,9; 56,2]</td> <td>23,8 [18,2; 29,8]</td> </tr> <tr> <td> 18 Monaten [95%-KI]</td> <td>27,8 [21,9; 34,1]</td> <td>14,0 [9,6; 19,2]</td> </tr> <tr> <td> 24 Monaten [95%-KI]</td> <td>20,8 [15,1; 27,1]</td> <td>5,8 [2,9; 10,1]</td> </tr> <tr> <td>Behandlungsunterschied^d HR [95%-KI]; p-Wert</td> <td colspan="2">0,52 [0,42; 0,65]; <0,0001</td> </tr> </tbody> </table>				SG	TPC	Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben^a (Monate)			n (fehlende Angabe)	221 (0)	224 (0)	Mittel (Std)	12,3 (7,54)	7,9 (6,71)	Median (Min; Max)	10,9 (0,3; 30,6)	5,9 (0,0; 29,4)	Gesamtüberleben (Monate)			Ereignisse n/N (%)	165/221 (74,7)	190/224 (84,8)	Median (Monate) [95%-KI] ^b	11,9 [10,2; 14,0]	6,7 [5,7; 7,5]	OS-Rate (%) nach			6 Monaten [95%-KI] ^c	78,6 [72,5; 83,4]	53,8 [46,7; 60,3]	12 Monaten [95%-KI]	49,7 [42,9; 56,2]	23,8 [18,2; 29,8]	18 Monaten [95%-KI]	27,8 [21,9; 34,1]	14,0 [9,6; 19,2]	24 Monaten [95%-KI]	20,8 [15,1; 27,1]	5,8 [2,9; 10,1]	Behandlungsunterschied ^d HR [95%-KI]; p-Wert	0,52 [0,42; 0,65]; <0,0001	
	SG	TPC																																										
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben^a (Monate)																																												
n (fehlende Angabe)	221 (0)	224 (0)																																										
Mittel (Std)	12,3 (7,54)	7,9 (6,71)																																										
Median (Min; Max)	10,9 (0,3; 30,6)	5,9 (0,0; 29,4)																																										
Gesamtüberleben (Monate)																																												
Ereignisse n/N (%)	165/221 (74,7)	190/224 (84,8)																																										
Median (Monate) [95%-KI] ^b	11,9 [10,2; 14,0]	6,7 [5,7; 7,5]																																										
OS-Rate (%) nach																																												
6 Monaten [95%-KI] ^c	78,6 [72,5; 83,4]	53,8 [46,7; 60,3]																																										
12 Monaten [95%-KI]	49,7 [42,9; 56,2]	23,8 [18,2; 29,8]																																										
18 Monaten [95%-KI]	27,8 [21,9; 34,1]	14,0 [9,6; 19,2]																																										
24 Monaten [95%-KI]	20,8 [15,1; 27,1]	5,8 [2,9; 10,1]																																										
Behandlungsunterschied ^d HR [95%-KI]; p-Wert	0,52 [0,42; 0,65]; <0,0001																																											
<p>a: Zeit von Randomisierung bis zum Tod oder letzten Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war b: KM-Schätzer für medianes OS mit 95%-KI, berechnet nach Brookmeyer-</p>																																												

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Crowley-Methode c: KM-Schätzer für OS-Rate mit 95%-KI zu den angegebenen Zeitpunkten d: HR mit 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Therapien, Region und Hirnmetastasen zu Baseline HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Sacituzumab Govitecan; Std: Standardabweichung; TPC: Therapie nach Wahl des Arztes</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Datenschnitte vom 11.03.2020 sowie vom 25.02.2021 herangezogen.
S. 35, Tabelle 10	<p>Anmerkung <i>„b. Gemäß den Angaben in Modul 4 A wurden 192 Patientinnen mit der Studienmedikation behandelt. Die vorliegende Diskrepanz wird nicht erklärt.“</i></p> <p>Position Gilead Sciences: Die Safety Population umfasst alle Patient/-innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und umfasst in der im Dossier dargestellten, relevanten Teilpopulation 192 Patient/-innen. Die Darstellung der Behandlungsdauer erfolgte im Dossier für den Kontrollarm getrennt nach verabreichtem Wirkstoff</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechend der TPC. Für insgesamt 6 Patient/-innen der relevanten Teilpopulation im Kontrollarm waren Angaben zur Dauer, Dosis, Anzahl der Zyklen, Dosisreduktion, Unterbrechungen oder Verzögerung der Behandlung nicht vollständig, so dass für diese Patient/-innen keine Behandlungsdauer angegeben werden konnte. Diese Patient/-innen wurden entsprechend der TPC behandelt und entsprechend in allen Analysen in der ITT- und der Safety Population berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	
S. 59, Tabelle 22	<p>Anzahl der Patient/-innen</p> <p>Anmerkung: <i>„Die Angabe stellt insbesondere aus folgenden Gründen eine Unterschätzung dar:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - [...] - <i>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.“</i> <p>Position Gilead Sciences: Aufgrund des aggressiven Krankheitsverlaufs beim TNBC, der häufig erst im metastasierten Stadium diagnostiziert wird und der</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich aufgrund des schnellen Wachstums schnell in ein metastasiertes Stadium entwickeln kann, ist nicht davon auszugehen, dass sich besonders viele Patient/-innen über einen längeren Zeitraum (über 1 Jahr) in einem nicht resezierbaren, aber nicht metastasierten Stadium befinden. Die Bezugnahme auf die Überlebenszeiten in den Schritten 1b3 und 1c3 ausschließlich auf das metastasierte Stadium wird daher als angemessene Annäherung betrachtet. Von einer substantiellen Unterschätzung ist aufgrund dieser Annahme nicht auszugehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Jedoch ergeben sich folgende Unsicherheiten:</p> <p>Es werden im Dossier Überlebenszeiten, die in Kombination mit den im Dossier dargestellten Anteilswerten für das triple-negative Mammakarzinom veranschlagt, welche zu einer Unterschätzung führen. Hierbei werden Patientinnen und Patienten, die bis zum Jahr 2021 in das nicht resezierbare nicht metastasierte Stadium eintreten und im Jahr 2021 noch erfasst werden könnten, nicht berücksichtigt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® 200 mg – Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2021.
2. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050-62.
3. Ambroggi F, Fornili M, Boracchi P, Trerotola M, Relli V, Simeone P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. *PLoS One*. 2014;9(5):e96993.
4. Fang YJ, Lu ZH, Wang GQ, Pan ZZ, Zhou ZW, Yun JP, et al. Elevated expressions of MMP7, TROP2, and survivin are associated with survival, disease recurrence, and liver metastasis of colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(8):875-84.
5. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncol*. 2020;16(12):705-15.
6. Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Berichte – Nr. 1308 Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 25.02.2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/762/#nutzenbewertung>. [Zugriff am: 04.03.2022]
7. Gilead Sciences Inc. Zusatzanalysen für die Stellungnahme von Sacituzumab govitecan zur Studie IMMU-132-05 (ASCENT) – 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. 2022.
8. Schneeweiss A, Denkert C, Fasching PA, Fremd C, Gluz O, Kolberg-Liedtke C, et al. Diagnosis and Therapy of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) - Recommendations for Daily Routine Practice. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2019;79(6):605-17.
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission ‚Mamma‘ (vertreten durch Wolfgang Janni). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 2010. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf/vie_w. [Zugriff am: 04.03.2022]
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 04.03.2022]

12. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018.[1-16 pp.]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 04.03.2022]
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Ribociclib. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-307.pdf. [Zugriff am: 04.03.2022]
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf. [Zugriff am: 04.03.2022]
15. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran F-A, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. The Breast. 2018;37:154-60.
16. Gilead Sciences Inc. Zusatzanalysen für die frühe Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan zur Studie IMMU-132-05 (ASCENT) – 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. 2021.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 04.03.2022]
18. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. [Zugriff am: 23.09.2021]
19. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 40 mg/ml. Stand der Information: März 2019.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift vom 28. Juni 2021 zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-023. Sacituzumab Govitecan zur Behandlung triple-negativen Mammakarzinoms. 2021.
21. European Medicines Agency (EMA). Trodelvy® - CHMP assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/005182/0000. 2021.

5.2 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	16. März 2022
Stellungnahme zu	Sacituzumab Govitecan / Trodelvy
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den Therapiekontext</u></p> <p>Sacituzumab Govitecan ist ein neuer Wirkstoff zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit nicht chirurgisch entfernbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.</p> <p>Im Rahmen der Dossierbewertung hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) untersucht, ob die Monotherapie mit Sacituzumab Govitecan diesen PatientInnen einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bietet. Als zVT festgelegt hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder gegebenenfalls eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie.</p> <p>In der Gesamtschau sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zVT. Maßgeblich für diese positive Bewertung sind die Effekte beim Gesamtüberleben: In der Interventionsgruppe überlebten die Betroffenen im Median 11,8 Monate gegenüber 6,7 Monate in der Kontrollgruppe.</p> <p>Erstmalig seit Einführung der Frühen Nutzenbewertung sieht das IQWiG für die Gesamtpopulation einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund positiver Effekte in allen für die Zusatznutzenbewertung relevanten Kategorien: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.) bestimmt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin. Das Ausmaß des Effektes wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird für Sacituzumab Govitecan ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Besonders beeindruckend sind die Ergebnisse zur Gesamtmortalität über die gesamte Patientenpopulation in einer sehr umfangreichen Studie mit 529 PatientInnen, die einen inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden triple-negativen Brustkrebs aufwiesen und bereits mindestens zwei Vorbehandlungen aufwiesen. So kam es nahezu zu einer Verdoppelung der Lebenserwartung bei PatientInnen mit einer sehr schlechten Prognose. Hervorzuheben ist, dass der Wirkstoff trotz des hohen medizinischen Bedarfs in einer umfangreichen randomisierten kontrollierten Studie gegenüber der vom G-BA festgesetzten zVT geprüft worden ist.</p> <p>Diese positive IQWiG-Bewertung steht in Übereinstimmung mit der Bewertung durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA, die den Wirkstoff aufgrund des Charakters einer Durchbruchinnovation in einem beschleunigten Zulassungsverfahren mit einem neuartigen Wirkprinzip (First-in-class medicine) untersucht hat.</p> <p>Zudem wird Sacituzumab aufgrund der Ergebnisse der ASCENT-Studie bereits seit Oktober 2021 als bevorzugte Behandlungsoption für betroffene PatientInnen in den Europäischen Therapieleitlinien empfohlen.</p>	
<p><u>Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben anerkennen</u></p> <p>In der vom IQWiG veröffentlichten Zusatznutzenbewertung wird der morbiditätsrelevante Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der Studie ASCENT operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>inklusive der Sensitivitätsanalysen ohne nachvollziehbaren Grund nicht berücksichtigt.</p> <p>Diskussionen in Nutzenbewertungsverfahren der Vergangenheit haben gezeigt, dass PFS sowohl von Zulassungsbehörden als auch klinischen Fachgesellschaften als wichtiger Endpunkt anerkannt ist. Auch in der klinischen Praxis ist PFS ein wichtiger Parameter. Da im zugelassenen Anwendungsgebiet eine späte, palliative Behandlungssituation vorliegt, ist das Verlangsamen eines Krankheitsprogresses von besonderer Bedeutung und im Zusammenhang mit der Lebensqualität und dem allgemeinen Gesundheitszustand zu betrachten. Belastende tumorassoziierte Symptome frühzeitig zu erkennen, ist wichtiges Ziel der onkologischen Palliativmedizin. Mit der Krankheitsprogression einhergehende körperliche sowie psychosoziale Belastungen sind für die Betroffenen spürbar, weshalb die Verlängerung der Zeit ohne Progress als unmittelbar patientenrelevant einzuordnen ist.</p> <p>Aus diesen Gründen sollte das Progressionsfreie Überleben im Kontext der Nutzenbewertung ergänzend berichtet und berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Seagen Germany GmbH

Datum	21.03.2022
Stellungnahme zu	Sacituzumab Govitecan (Trodelvy) - 2021-12-01-D-750
Stellungnahme von	Seagen Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.03.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Webseite die Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V für den Wirkstoff Saculizumab Govitecan (Trodelvy®). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der Nutzenbewertung beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmens.</p> <p>Saculizumab Govitecan (Trodelvy®) ist als „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen 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“ zugelassen.</p> <p>Seagen Germany GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmer werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Transparente Datenlage vor der mündlichen Anhörung für alle stellungnahmeberechtigte Teilnehmer.</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und Stellung zu nehmen. Ein wissenschaftliche Diskussion der verfügbaren Inhalte des Nutzendossiers und des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet finden während der Anhörung statt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Um eine umfassende Diskussion während der mündlichen Anhörung führen zu können, ist es hilfreich, dass allen Teilnehmern die eingereichten Stellungnahmen zugänglich gemacht werden. Somit ist ein umfassender Kenntnisstand innerhalb der mündlichen Anhörung gewährleistet. Alle Teilnehmer könnten sich gleich auf die mündliche Anhörung vorbereiten und eine ausführlichere und bereichsübergreifende Diskussion könnte stattfinden.</p> <p>Wir schlagen vor, dass zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung, die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an alle Teilnehmer im Vorfeld gesendet werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Sacituzumab Govitecan
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Der pU weist aufgrund eines aggressiven klinischen Verlaufs und schlechter Überlebenschancen auf den großen Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patienten mit TNBC hin [1].</p> <p>MSD stimmt zu, dass für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, effektivere Behandlungsmethoden benötigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anmerkung:</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) betrachtet Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 mit der Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15%-Schwelle. Für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier werden primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen [1].</p> <p>MSD begrüßt dieses Vorgehen sehr. Es empfiehlt sich allerdings eine dauerhafte indikations- und studienspezifische Abwägung der Erhebungsinstrumente und der verwendeten Relevanzschwellen. Bereits in der Praxis etablierte und validierte Schwellenwerte zur Beurteilung einer klinischen Relevanz, welche zudem in der</p>	<p>Die Symptomatik wurde in der Studie ASCENT mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ASCENT mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung bereits akzeptiert worden sind, sollten bei Bedarf beibehalten werden können.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1308 Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 25.02.2022. [A21-154 - Sacituzumab Govitecan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [letzter Zugriff: 10.03.2022]

5.5 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	23.09.2025
Stellungnahme zu	Sacituzumab Govitecan /Trodelvy® (2021-12-01-D-750, triple-negatives Mammakarzinom)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi Sankyo)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 22.11.2021 wurde Sacituzumab Govitecan (Trodelyv®) „...als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen 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“ zugelassen.</p> <p>Daiichi Sankyo entwickelt selbst Therapien für Brustkrebspatienten mit geringer HER2-Expression (eine relevante Teilpopulation der bislang als „HER2 negativ“ bezeichneten Population) und befindet sich in der Phase 3 der klinischen Prüfung. Daiichi Sankyo betrachtet sich daher als stellungnahmeberechtigt und gibt folgende Stellungnahme zur IQWiG Nutzenbewertung (Auftrag A21-154) ab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 40f.	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Subgruppenanalyse der Studie ASCENT wird nur das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) betrachtet. Dabei wird ein signifikanter Effekt bei Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für die jüngere und gleichzeitig größere Kohorte gefunden.</p> <p>In der Gesamtsaldierung des Zusatznutzens gegenüber dem zusätzlichen Schaden wird dieser Effekt ebenfalls aufgeführt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ohne medizinische rationale, dass jüngere Patienten einen größeren Effekt auf Haut bzw. Unterhaut zu erwarten haben, sollte ein solcher statistische Fund nicht einfach als Tatsache sondern eher als Zufallseffekt betrachtet werden. Klinische Studien sind nicht auf Effekte in Subgruppen bei Unerwünschten Ereignissen gepowert bzw. designed, so das im Zusammenspiel von Gruppengröße und Frequenz des Events nicht sinnhafte Zusammenhänge als statistisch signifikant (aber nicht klinisch relevant) erscheinen können.</p>	<p>Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich bei der Subgruppenanalyse bezüglich des Merkmals Alter ein Beleg für eine Effektmodifikation. Für Personen mit einem Alter < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sacituzumab Govitecan wogegen für Personen mit einem Alter ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Da sich diese Effektmodifikation nicht bei weiteren Endpunkten zeigt, wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet.</p>

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Sacituzumab Govitecan (Trodelvy)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Sacituzumab Govitecan (Trodelvy) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Sacituzumab Govitecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, mTNBC), die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.).</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, der sich aus einer Abwägung der positiven Effekte bei Mortalität und Lebensqualität sowie positiven und negativen Effekte bei Morbidität und Nebenwirkungen ergibt. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.7 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan (Trodely®) ist ein weiteres Verfahren zur Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) und das erste Verfahren zu diesem Antikörper-Konjugat. Sacituzumab Govitecan ist zugelassen zur Monotherapie des nicht resezierbarem oder metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom bei Patient*innen, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 895 1375 1380"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutisches Unternehmen</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazykline oder Taxane</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>erheblich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazykline oder Taxane	erheblich	Hinweis	erheblich	Anhaltspunkt	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>				
	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazykline oder Taxane	erheblich	Hinweis	erheblich	Anhaltspunkt																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Standard bei Patient*innen, die für eine gezielte Therapie mit PARP- oder Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind. • Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Sacituzumab Govitecan vs Chemotherapie ist die internationale, multizentrische, offene Studie ASCENT. Basis des Dossiers ist der Datenschnitt vom März 2020. Aktuellere Daten liegen nicht vor. • Sacituzumab Govitecan führte zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Gesamtüberlebenszeit. • Die Nebenwirkungen entsprechen der Toxizität von Irinotecan, dem zytotoxischen Anteil dieses Antikörper-Drug-Konjugats. Im Vordergrund stehen Neutropenie und Diarrhoe. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Sacituzumab Govitecan den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). • Der IQWiG-Bericht wurde ohne Beteiligung von Fachexpert*innen und von Patient*innen erstellt. Auf Basis der eigenen Methodik wird die Festlegung eines „erheblicher“ Zusatznutzen vorgeschlagen. Die Kategorisierung ist höher als die klinische Bewertung in der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. <p>Die Daten etablieren Sacituzumab Govitecan als neuen Standard bei Patient*innen mit zytostatisch vorbehandeltem, metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom. Sacituzumab Govitecan ist auch eine Alternative zu anderen, gezielten Therapieoptionen.</p>	
<p>2. Einleitung</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 70.200 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 29,5% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Patientin [2, 3, 4, 5].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik [6]. Als triplenegativ werden Mammakarzinome mit fehlender Expression von Östrogenrezeptor (ER, <1% positive Zellen), Progesteronrezeptor (PR <1% positive Zellen) und HER-2 (Score ≤ 2 und FISH negativ) klassifiziert. Das triple-negative Mammakarzinom ist biologisch heterogen. Beim invasiv duktalem Karzinom entspricht das triple-negative Karzinom dem molekularen Subtyp „basal-like“. Diese Patient*innen haben eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Rezidivrisiko.</p> <p>Die schlechte Prognose der Patient*innen mit triple-negativem Mammakarzinom im Vergleich zu den anderen Subtypen des Mammakarzinoms ist wesentlich durch die ungünstige Tumorbiologie bedingt [7]. In einer Übersicht aus Deutschland lagen die Ansprechrate bei 23%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 5,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 17,5 Monaten [8]. Wirksam sind Zytostatika derselben Substanzklassen, die auch bei anderen Subgruppen des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt werden, einschl. Mikrotubuli-Inhibitoren, Anthrazyklinen, Alkylanzien und Nukleosid-Analoga, auch in Kombination. Eine relativ höhere Ansprechrate beim triple-negativen Mammakarzinom wird für Platinderivate beschrieben, insbesondere bei Vorliegen von Keimbahnmutationen der BRCA-Gene [2].</p> <p>In den vergangenen Jahren hatte es kaum Fortschritte in der Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms gegeben. Als neue Arzneimittel waren nur die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib bei Patient*innen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>zugelassen, bei denen eine BRCA1/2-Mutation nachgewiesen wurde.</p> <p>Die nächste zugelassene Substanzgruppe waren die Immuncheckpoint-Inhibitoren bei PD-L1-positiven TNBC. Atezolizumab ist zugelassen in Kombination mit nabPaclitaxel bei einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der Tumorfläche [13], Pembrolizumab bei einem CPS $>10\%$ [14].</p> <p>Sacituzumab Govitecan gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Sacituzumab Govitecan besteht aus dem humanisierten monoklonalen Antikörper Sacituzumab und dem Camptothecin-Derivat SN-38, klinisch entsprechend dem für gastrointestinale Karzinome zugelassenen Irinotecan. Sacituzumab ist gegen das Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) gerichtet. Trop-2 ist auf vielen Tumorzellen hoch exprimiert, u. a. beim Mammakarzinom. Mit Irinotecan werden beim metastasierten Mammakarzinom Remissionsraten von 20-30% erzielt [15]. In dem Basket Trial IMMU-132-01 zur Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan wurden beim triple-negativen Mammakarzinom Remissionsraten von 33% erzielt [16].</p> <p>Aktuelle Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur systemischen Therapie mit Sacituzumab Govitecan bei Patient*innen mit triple-negativem Mammakarzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Systemische Therapie mit Sacituzumab Govitecan bei Patient*innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom</p> <table border="1" data-bbox="174 1189 1377 1396"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bardia, 2021 [17],</td> <td>triple negativ; ≥ 2</td> <td>Chemotherapie</td> <td>Sacituzumab Govitecan</td> <td>468</td> <td>4,5 vs 32,1⁶</td> <td>1,6 vs 4,6</td> <td>6,7 vs 11,8</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	Bardia, 2021 [17],	triple negativ; ≥ 2	Chemotherapie	Sacituzumab Govitecan	468	4,5 vs 32,1 ⁶	1,6 vs 4,6	6,7 vs 11,8	
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)										
Bardia, 2021 [17],	triple negativ; ≥ 2	Chemotherapie	Sacituzumab Govitecan	468	4,5 vs 32,1 ⁶	1,6 vs 4,6	6,7 vs 11,8										

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Dossier	Vorthérapien				$p < 0,0001$	0,44 ⁷	0,52	
					$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ gBRCA mut – Keimbahnmutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;</p> <p>Sacituzumab Govitecan wurde im April 2021 von der FDA und im November 2021 für die EU zugelassen.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>4. Dossier und Bewertung von Sacituzumab Govitecan</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den Zulassungsbestimmungen und weitgehend den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Diese haben sich allerdings aktuell weiterentwickelt. In der ZVT fehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Platinderivate - PARP-Inhibitoren - Immuncheckpoint-Inhibitoren 	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.) bestimmt.</p>						
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist ASCENT, eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie zum Vergleich versus Chemotherapie. Männer wurden ebenfalls in die Studie aufgenommen. Die Vergleichstherapie war folgendermaßen verteilt:</p> <table border="0" style="margin-left: 40px;"> <tr> <td>Eribulin</td> <td>54%</td> </tr> <tr> <td>Vinorelbin</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>Capecitabin</td> <td>13%</td> </tr> </table>	Eribulin	54%	Vinorelbin	20%	Capecitabin	13%	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie ASCENT vor.</p> <p>In der Studie ASCENT wurde Sacituzumab Govitecan mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Wahl mit den Therapieoptionen Capecitabin, Vinorelbin,</p>
Eribulin	54%							
Vinorelbin	20%							
Capecitabin	13%							

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemcitabin 12%</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 1:1.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [17].</p> <p>Der finale Datenschnitt erfolgte am 11. März 2020.</p>	<p>Eribulin oder Gemcitabin (jeweils als Monotherapie) verglichen.</p> <p>In die Studie wurden insgesamt 529 erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom eingeschlossen, die mit mindestens 2 systemischen Chemotherapien für die nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt waren.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert dem Interventionsarm (n = 267) oder dem Kontrollarm (n = 262) zugeteilt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer eine relevante Teilpopulation der Studie ASCENT vor. Diese Teilpopulation umfasst 224 (vs. 221) Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde. In der</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>relevanten Teilpopulation wurden 8 (3,6 %) vs. 32 (14,3 %) der Patientinnen und Patienten nicht mit der Studienmedikation behandelt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Datenschnitte vom 11.03.2020 sowie vom 25.02.2021 herangezogen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan (6,7 vs 11,8). Auch nach 2 Jahren lag die Überlebensrate der Patient*innen mit Sacituzumab Govitecan-Arm deutlich höher als im Kontrollarm, allerdings fehlt ein späterer Datenschnitt mit längerer Nachbeobachtungszeit zum Nachweis eines Plateaus.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Im Dossier lagen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Auswertungen zum Datenschnitt vom 25.02.2021 für die bewertungsrelevante Teilpopulation vor. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertung nachgereicht. Diese wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Auswertung zeigt eine signifikante Verlängerung (1,6 vs 4,6). Die Remissionsrate liegt im Sacituzumab Govitecan-Arm bei den Patient*innen ebenfalls signifikant höher als in der Kontrolle (4,5 vs 32,1).</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der Studie ASCENT operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan bei Fatigue, zuungunsten von Sacituzumab Govitecan bei Diarrhoe.</p>	<p>Hinsichtlich der Symptomatik ergeben sich für den EORTC QLQ-C30 mehrere Vorteile als auch ein Nachteil für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 lag bei 45% und im Grad 4 bei 19%, jeweils höher als im Chemotherapie-Arm. Schwere Nebenwirkungen, die unter Sacituzumab Govitecan häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie und Diarrhoe. Das Muster entspricht dem bekannten Spektrum von SN38.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lassen sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin Vor- sowie auch Nachteile feststellen, wobei die positiven Effekte von Sacituzumab Govitecan insgesamt überwiegen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>ASCENT</u></p> <p>Sacituzumab Govitecan führte gegenüber Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Daten sind beeindruckend.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Standard bei Patient*innen mit metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom war bisher Chemotherapie. Diese ist auch der Standard bei Patient*innen, für die eine gezielte Therapie mit PARP-Inhibitoren oder Checkpoint-Inhibitoren nicht möglich ist. Die häufig bei Patient*innen mit TNBC eingesetzten Platinderivate gehören nicht zur ZVT.</p> <p>Die mediane, progressionsfreie und die gesamte Überlebenszeit im Kontrollarm sind etwas kürzer als in anderen Studien bei diesem Patientenkollektiv [20].</p> <p>Die Daten etablieren Sacituzumab Govitecan als neuen Standard bei Patient*innen mit zytostatisch vorbehandeltem, metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom und als Alternative zu gezielten Therapieoptionen.</p>	<p>In der Gesamtbewertung wird für Sacituzumab Govitecan ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.) bestimmt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: 12. Ausgabe 2019. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2019. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al.: Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 26:1533-1546, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv221](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221)
7. Weide R, Rendenback B, Laubenstein HP et al.: Verbesserungen im Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom sind beschränkt auf Tumoren mit positivem Hormonrezeptor und/oder HER2-Expression. Überlebensanalyse von 1.318 Patientinnen, die zwischen 1995 und 2017 in onkologischen Schwerpunktpraxen behandelt wurden. DGHO Jahrestagung 2017. <https://www.karger.com/Article/Pdf/492737>
8. Taran FA, Fasching PA, Volz B et al.: Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2017. http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_OS_of_metastatic_breast_cancer_patients.pdf ,
9. Adams S, Schmid P, Rugo H et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase 2 KEYNOTE-086 study. Ann Oncol 30:397-404, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdy517](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517)
10. Adams S, Loi S, Toppmeyer D et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase 2 KEYNOTE-086 study. Ann Oncol 30:405-411, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy518](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy518)
11. Emens LA, Cruz C, Eder JP et al.: Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. JAMA Oncol 5:75-82, 2018. DOI:
12. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G et al.: Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN solid tumor study. Breast Cancer Res Treat 167:671-686, 2017. DOI: [10.1007/s10549-017-4537-5](https://doi.org/10.1007/s10549-017-4537-5)
13. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 379:2108–2121, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1809615

14. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 396:1817-1828, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9)
15. Perez EA, Hillman DW, Mailliard JA et al.: Randomized phase II study of two irinotecan schedules for patients with metastatic breast cancer refractory to an anthracycline, a taxane, or both. *J Clin Oncol* 22:2849–2855, 2004. DOI: [10.1200/JCO.2004.10.047](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.047)
16. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al.: Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 380:741-751, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1814213](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213)
17. Bardia A, Hurwitz SA, Tolaney SM et al.: Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 384:1529-1541, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485)
18. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
19. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
20. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, et al.: Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 148:553-561, 2014. DOI: [10.1007/s10549-014-3144-y](https://doi.org/10.1007/s10549-014-3144-y)

**5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.
(in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemein-schaft für Gynäkologische Onkologie
[AGO] e.V.)**

Datum	16. März 2022
Stellungnahme zu	Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom) 21-154
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A21-154 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare, aber behandelbare Erkrankung [1]. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität [1].</p> <p>Speziell das metastasierte triple-negative Mammakarzinom (TNBC), das negativ für den Östrogenrezeptor (ER) und, den Progesteronrezeptor (PR) ist und keine Überexpression des den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) aufweist, hat eine ungünstige Prognose mit einer medianen objektive</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ansprechrate (ORR) von 23%, einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 5,4 Monate und einem Gesamtüberleben (OS) von 17,5 Monaten, wenn es mit einer Chemotherapie behandelt wird [2]. Das TNBC führt daher zu einer relevanten wirtschaftlichen und humanitären Belastung der betroffenen Frauen, deren sozialen Umfelds und auch des Gesundheitswesens, da meist jüngere Frauen erkrankt sind [3].</p> <p>Bei fortgeschrittenem TNBC konnte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) erst in den letzten Jahren durch gezielte Therapien wie Olaparib als Inhibitor der Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARPi) bei Patientinnen mit Keimbahnmutationen im Breast Cancer-1 (<i>BRCA-1</i>) oder <i>BRCA-2</i> Gen [4] oder Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICPi) wie Atezolizumab oder Pembrolizumab bei Tumoren mit Expression von Programmed Cell Death 1 (PD-1) oder dessen Liganden (PD-L1) erreicht werden [5, 6]. Diese Therapieoptionen sind zielgerichtete Therapien, die demzufolge nicht bei allen Patientinnen mit fortgeschrittenem TNBC eingesetzt werden können. Maximal 15% aller TNBC Patientinnen haben eine Keimbahnmutation und maximal 40 % haben einen Tumor mit einer PD-L1 Überexpression.</p> <p>Demzufolge sind therapeutische Ziele attraktiv, die einen Einsatz bei möglichst vielen Patientinnen ermöglichen. Das humane Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) ist ein Membran-Glykoprotein, welches an der Zellproliferation und -motilität beteiligt ist und häufig in epithelialen Tumoren überexprimiert wird. Sacituzumab Govitecan (SG) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) der dritten Generation, bestehend aus einem monoklonalen Anti-Trop-2-Antikörper (hRS7), einem hydrolysierbaren Linker und einem Zytostatikum (SN38),</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das die Topoisomerase 1 hemmt [7]. SG hatte in frühen Studien bei mehrfach vorbehandelten, metastasierten TNBC Patientinnen beeindruckende Ergebnisse mit Ansprechraten von 33,3% und einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 5,5 Monaten sowie einem OS von 13,0 Monaten erreicht [8]. Darauf aufbauend wurde in der Phase III ASCENT-Studie bei vorbehandeltem TNBC SG mit einer Therapie nach Wahl des Therapeuten (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin) verglichen [9]. In dieser randomisierten Phase-III Studie war SG der Vergleichstherapie nach Wahl des Behandlers statistisch signifikant und klinisch relevant in allen Endpunkten überlegen.</p> <p>Das begrüßenswerte Ziel des vorliegenden IQWiG Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit einem vorbehandelten triple-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG nennt als Ziel die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan bei Patientinnen mit fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten hatten (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A21-154):</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>				
	<p>Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan</p> <table border="1" data-bbox="304 584 1485 1345"> <thead> <tr> <th data-bbox="304 584 913 627">Indikation</th> <th data-bbox="913 584 1485 627">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="304 627 913 788"> <p>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^b</p> </td> <td data-bbox="913 627 1485 788"> <p>Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie^{c, d}</p> </td> </tr> </tbody> </table> <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 fett markiert.</p> <p>b. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder anthrazyklinbasierte Chemotherapie erhalten haben. ▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. ▫ dass für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab Govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt. <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>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	<p>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^b</p>	<p>Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie^{c, d}</p>	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
<p>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^b</p>	<p>Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie^{c, d}</p>					

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die randomisierte Phase-III Studie ASCENT bestätigte die klinische Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan bei vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, inkurablem triple-negativem Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden in einem 1:1 Verhältnis entweder in den experimentellen Arm (Sacituzumab Govitecan) oder in den Standardarm nach Wahl des Behandlers (Eribulin oder Capecitabin oder Vinorelbin oder Gemcitabin) randomisiert [9]. Insgesamt wurden 468 Patienten ohne aktive Hirnmetastasen nach dem Zufallsprinzip für die Behandlung mit Sacituzumab Govitecan (235 Patienten) oder einer Chemotherapie (233 Patienten) zugeteilt. Alle Patienten hatten zuvor Taxane erhalten. Das mediane PFS betrug 5,6 Monate mit SG und 1,7 Monate mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers (Hazard Ratio [HR] 0,41; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,32 - 0,52; P<0,001). Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,1 Monate mit SG verglichen mit 6,7 Monate mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers (HR 0,48; 95% CI 0,38 - 0,59; P<0,001). Der Prozentsatz der Patienten mit objektivem Ansprechen lag bei 35% mit SG und 5% mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers. Die Inzidenz der wichtigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen Grad ≥ 3 waren (jeweils SG vs. Chemotherapie nach Wahl des Behandlers))</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinoms, bei Erwachsenen, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der Studie ASCENT zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neutropenie (51 % vs. 33 %), Leukopenie (10 % vs. 5 %), Diarrhöe (10 % vs. <1%), Anämie (8% vs. 5%) und febrile Neutropenie (6% vs. 2 %).</p> <p><i>Das IQWiG akzeptiert die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie.</i></p>	<p>Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde.</p>

Stellungnehmer: DGGG

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

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom IQWiG genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (Eribulin oder Capecitabin oder Vinorelbin) werden explizit auch in internationalen und nationalen Leitlinien und Empfehlungen aufgeführt [10].</p> <p>Wir begrüßen die gewählte Fragestellung und die vom IQWiG genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung erforderlich.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.) bestimmt.</p>
	<p>Anmerkung: 1) Studienpool und Studiendesign</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Das IQWiG verwendet die randomisierte ASCENT-Studie zur Beurteilung eines Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie und akzeptiert den Anteil von nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelten Patientinnen.</i>	

Stellungnehmer: DGGG

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

Stellungnehmer: DGGG

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

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Die Behandlung mit Sacituzumab Govitecan, Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation, wobei im Kontrollarm Dosisanpassungen entsprechend lokalen Richtlinien möglich waren.</p> <p>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.</p> <p>Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben, patientenrelevante sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Datenschnitte</i></p> <p>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 Tumoransprechen bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ASCENT.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die randomisierte Phase-III Studie ASCENT bestätigte die klinische Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan bei vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden in einem 1:1 Verhältnis entweder in den experimentellen Arm (Sacituzumab Govitecan) oder in den Standardarm nach Wahl des Behandlers</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Eribulin oder Capecitabin oder Vinorelbin oder Gemcitabin) randomisiert [9]. Insgesamt 468 Patienten ohne aktive Hirnmetastasen wurden nach dem Zufallsprinzip für die Behandlung mit Sacituzumab Govitecan (235 Patienten) oder einer Chemotherapie (233 Patienten) zugeteilt. A alle Patienten hatten zuvor Taxane erhalten. Das mediane PFS betrug 5,6 Monate mit SG und 1,7 Monate mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers (HR 0,41; 95% CI 0,32 - 0,52; P<0,001). Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,1 Monate mit SG verglichen mit 6,7 Monate (HR 0,48; 95% CI 0,38 - 0,59; P<0,001). Der Prozentsatz der Patienten mit objektivem Ansprechen lag bei 35 % mit SG und 5 % mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers. Die Inzidenz der wichtigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen Grad \geq 3 waren (jeweils SG vs. Chemotherapie nach Wahl des Behandlers) Neutropenie (51 % vs. 33 %), Leukopenie (10 % vs. 5 %), Diarrhöe (10 % vs. <1%), Anämie (8% vs. 5%) und febrile Neutropenie (6% vs. 2%).</p> <p>Wir begrüßen die Berücksichtigung der ASCENT-Studie. Des Weiteren können wir nachvollziehen, dass das IQWiG Gemcitabine, das in dieser Indikation nicht zugelassen ist, nicht berücksichtigt.</p>	<p>Die Bewertung basiert auf Auswertungen zu einer Teilpopulation von Studienteilnehmenden, für die vor Randomisierung Capecitabin,</p>

Stellungnehmer: DGGG

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung erforderlich.</p>	<p>Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff im Kontrollarm gewählt wurde.</p>
	<p>Anmerkung: 1) Verzerrungspotential</p> <p><i>Das IQWiG sieht ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten.</i></p> <p>Verzerrungspotenzial</p> <p>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.</p> <p>Das vom IQWiG gesehene hohe Verzerrungspotential aller Endpunkte kann anhand der durch das IQWiG gegebenen Begründungen nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hohes Verzerrungspotential liegt nicht vor.	Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft.
	Anmerkung: 2) Ergebnisse - Mortalität <i>Das IQWiG sieht einen statistisch signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben für Sacituzumab Govitecan und daher einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse</p> <p>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.</p> <p>Mortalität</p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>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.</p> <p>In der ASCENT-Studie verlängerte SG statistisch signifikant und klinisch relevant das mediane Gesamtüberleben auf 12,1 Monate verglichen mit 6,7 Monaten mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers (HR 0,48; 95% CI 0,38 - 0,59; P<0,001).</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daher begrüßen wir, dass das IQWiG den statistisch signifikanten Vorteil von Sacituzumab Govitecan bestätigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung erforderlich.</p>	<p>oder Vinorelbin. Das Ausmaß des Effektes wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.</p>
	<p>Anmerkung: - Morbidität</p> <p><i>Das IQWiG sieht, abgesehen von einer höheren Rate an Diarrhö, gastrointestinaler Toxizität, Neutropenie und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie einer verringerten Rate von Schmerzen und Dyspnoe sowie schweren unerwünschten Ereignissen (SUEs) und Vorteilen bei den Endpunkten Neuropathie (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sacituzumab Govitecan verglichen mit der Chemotherapie nach</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Wahl des Behandlers. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan.</i></p> <p><i>Morbidität</i></p> <p><i>Symptomatik (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30])</i></p> <p>Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.</p> <p><u><i>Fatigue</i></u></p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Obstipation</u></p> <p>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.</p> <p><u>Schmerzen und Dyspnoe</u></p> <p>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.</p> <p><u>Diarrhö</u></p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> <i>EORTC QLQ-C30</i></p> <p>Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.</p> <p><u><i>Globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion und soziale Funktion</i></u></p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Nebenwirkungen</i></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwere UEs und Abbruch wegen UEs</i></p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Spezifische UEs</i></p> <p><u><i>Hand-Fuß-Syndrom (UEs)</i></u></p> <p>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.</p> <p><u><i>Gastrointestinale Toxizität, Neutropenie und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils schwere UEs)</i></u></p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Neuropathie (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)</u></p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)</u></p> <p>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 ≥ 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.</p> <p>Wir können den Unterschied bei Diarrhö, gastrointestinaler Toxizität, Neutropenie und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen nachvollziehen. Dennoch handelt es sich hierbei um transiente Nebenwirkungen vornehmlich Grad 1-2, die sich mit supportiver Therapie effektiv behandeln bzw. vorbeugen lassen [11]. Demgegenüber steht eine verringerte Rate an Schmerzen und Dyspnoe sowie</p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie ASCENT mittels der Symptomskalen des krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion.</p> <p>Letztlich finden sich bei der Morbidität sowohl Vorteile als auch Nachteile für Sacituzumab verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung erforderlich.</p>	<p>Hinsichtlich der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Obstipation zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Bezüglich des Endpunkts Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sacituzumab</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich hinsichtlich der Symptomatik Vorteile als auch ein Nachteil für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wobei die positiven Effekte von Sacituzumab Govitecan insgesamt überwiegen.</p>
	<p>Anmerkung: 1) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Das IQWiG sieht mehr positive als negative Effekte von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und leitet insgesamt einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.</i></p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau zeigen sich mehr positive als negative Effekte von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Tabelle 3: Sacituzumab Govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="302 584 1491 884"> <thead> <tr> <th data-bbox="302 584 768 655">Indikation</th> <th data-bbox="768 584 1158 655">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th data-bbox="1158 584 1491 655">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="302 655 768 884">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^b</td> <td data-bbox="768 655 1158 884">Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie^{c, d}</td> <td data-bbox="1158 655 1491 884">Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen^e</td> </tr> </tbody> </table>		Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^b	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie ^{c, d}	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ^e	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^b	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie ^{c, d}	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ^e						

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 fett markiert.</p> <p>b. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben. ▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. ▫ dass für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab Govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt. <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 ≥ 2 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>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Sacituzumab Govitecan bei dem schwierig zu behandelten Kollektiv von systemisch vortherapierten Patientinnen mit fortgeschrittenem TNBC beträgt 12,1 Monate verglichen mit 6,7 Monaten mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers (HR 0,48; 95% CI 0,38 - 0,59; P<0,001). Nach den vom IQWiG im Methodenpapier definierten Kriterien zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts liegt hier die obere Grenze des Konfidenzintervalls (0.59) innerhalb des Schwellenwerts für einen erheblichen Zusatznutzen. Damit liegt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Wir teilen daher die in Tabelle 3 der Dossierbewertung A21-154 dargestellten Einschätzung des IQWiG und sehen 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.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin. Das Ausmaß des Effektes wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik ergeben sich für den EORTC QLQ-C30 mehrere Vorteile als auch ein Nachteil für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur schließen wir uns der Beurteilung des IQWiG an und plädieren auf einen erheblichen Zusatznutzen für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei fortgeschrittenem TNBC.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung erforderlich.</p>	<p>ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen ergibt sich ein Vorteil für Sacituzumab Govitecan bei schwerwiegenden UE sowie im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE, wobei die positiven Effekte von Sacituzumab Govitecan überwiegen.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird für Sacituzumab Govitecan ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft.</p>

Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al (2020) 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31(12):1623–1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
2. Li CH, Karantza V, Aktan G, Lala M (2019) Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literature review. *Breast Cancer Res* 21(1):143. doi:10.1186/s13058-019-1210-4
3. Huang M, Haiderali A, Fox GE, Frederickson A, Cortes J, Fasching PA, O'Shaughnessy J (2022) Economic and Humanistic Burden of Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. doi:10.1007/s40273-021-01121-7
4. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM (2019) OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 30(4):558–566. doi:10.1093/annonc/mdz012
5. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im S-A, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA (2018) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(22):2108–2121. doi:10.1056/NEJMoa1809615
6. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantza V, Schmid P (2020) Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 396(10265):1817–1828. doi:10.1016/S0140-6736(20)32531-9

7. Pavone G, Motta L, Martorana F, Motta G, Vigneri P (2021) A New Kid on the Block: Sacituzumab Govitecan for the Treatment of Breast Cancer and Other Solid Tumors. *Molecules* 26(23). doi:10.3390/molecules26237294
8. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, O'Shaughnessy J, Moroosse RL, Santin AD, Abramson VG, Shah NC, Rugo HS, Goldenberg DM, Sweidan AM, Iannone R, Washkowitz S, Sharkey RM, Wegener WA, Kalinsky K (2019) Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 380(8):741–751. doi:10.1056/NEJMoa1814213
9. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Sardesai SD, Kalinsky K, Zelnak AB, Weaver R, Traina T, Dalenc F, Aftimos P, Lynce F, Diab S, Cortés J, O'Shaughnessy J, Diéras V, Ferrario C, Schmid P, Carey LA, Gianni L, Piccart MJ, Loibl S, Goldenberg DM, Hong Q, Olivo MS, Itri LM, Rugo HS (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 384(16):1529–1541. doi:10.1056/NEJMoa2028485
10. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Mammakarzinom. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Zugegriffen: 26. Februar 2022
11. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>. Zugegriffen: 27. Februar 2022

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Sacituzumab Govitecan

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. April 2022

von 11.00 Uhr bis 11.41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Mattern

Herr Dr. Hack

Frau Richter

Herr Dr. Finzsch

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Seagen Germany GmbH**:

Frau Dr. Bentmann

Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Gerstner

Herr Prager

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Ratsch

Herr Dr. Menzler

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen für diejenigen, die neu zu uns gestoßen sind, im Unterausschuss Arzneimittel! Wir haben Anhörungsdienstag, § 35a SGB V. In dieser Anhörung geht es um die Markteinführung von Sacituzumab Govitecan, abgekürzt SG, im Anwendungsgebiet vorbehandeltes nicht resezierbares oder metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH, Seagen Germany GmbH, MSD Sharp & Dohme, Daiichi Sankyo, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss, auch wenn es lästig ist, die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Für Gilead sind zugeschaltet Herr Mattern, Herr Dr. Hack, Frau Richter und Herr Dr. Fintzsch, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. Lüftner, für die DGGG Herr Professor Dr. Schmidt, für Seagen Frau Dr. Bentmann und Frau Dr. Rancea, für MSD Frau Dr. Gerstner und Herr Prager, für Daiichi Herr Dr. Ratsch und Herr Dr. Menzler, für den vfa Herr Dr. Rasch sowie für den BPI Herr Anton.

Ich schlage vor, dass der pharmazeutische Unternehmer uns einfühend seine Bemerkungen zur Dossierbewertung, zum Dossier und zum Wirkstoff insgesamt gibt. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Herr Mattern, Sie haben das Wort.

Herr Mattern (Gilead): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte! Ich stelle kurz meine Kollegen vor. Frau Richter ist unsere Biostatistikerin. Herr Dr. Hack ist aus der medizinischen Abteilung. Herr Dr. Fintzsch hat die Dossiererstellung betreut. Mein Name ist Christian Mattern, ich leite interimistisch die Abteilung Market Access bei Gilead Sciences in Deutschland.

In meiner Einleitung zur Anhörung zu Sacituzumab Govitecan – der Handelsname ist Trodelvy – möchte ich gerne auf vier Aspekte eingehen: auf das Präparat und den Wirkmechanismus, das Indikationsgebiet, die bisherigen therapeutischen Optionen, auf die pivotale Studie und deren Ergebnisse und schließlich auf die bisherige Einordnung und Bewertung der Studiendaten.

Zum Präparat. Die Europäische Kommission hat Gilead die Marktzulassung für Sacituzumab Govitecan im November 2021 erteilt. Sacituzumab Govitecan ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom zugelassen, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. Sacituzumab ist ein First-in-Class-Arzneimittel aus der Kategorie der Antikörperwirkstoffkonjugate. Es gehört zu einer neuartigen Wirkstoffklasse, die selektiv am Zielort wirkt. Sacituzumab ist der Antikörper, der an das Oberflächenantigen Trop-2 bindet. Der eigentliche Wirkstoff ist Govitecan, eine aus Linker und SN-38 bestehende chemische Einheit. Sacituzumab bindet an Krebszellen und wird in die Zellen internalisiert. Dort wird der Wirkstoff freigesetzt und verhindert den Wiederschluss von DNA-Brüchen. Die daraus resultierende Schädigung der DNA der Krebszelle führt zum programmierten Tod derselben.

Im Hinblick auf das Indikationsgebiet und die bisherigen Therapiemöglichkeiten ist Folgendes wichtig. Jede achte Frau in Deutschland ist im Laufe ihres Lebens von Brustkrebs betroffen.

Etwa 15 Prozent der diagnostizierten Brustkrebstumore sind triple-negative Mammakarzinome. Im weiteren Verlauf verwende ich hierfür die Abkürzung TNBC. Im Vergleich zu anderen Brustkrebsarten hat das TNBC ein höheres Risiko für Rezidive und auch ein höheres Risiko für Metastasierung. Triple-negative Mammakarzinome entwickeln einerseits sehr früh Metastasen, andererseits entstehen die Metastasen prognostisch ungünstig in inneren Organen und im Gehirn. Das mediane Diagnosealter von TNBC ist Mitte 50, aber es sind häufig auch wesentlich jüngere Frauen betroffen. Das metastasierte triple-negative Mammakarzinom ist noch immer eine unheilbare Krankheit. Das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Diagnose eines bereits metastasierten TNBC liegt bei lediglich etwa 17 Monaten. In den letzten 20 Jahren wurden keine wesentlichen Verbesserungen in der Prognose für die Patientinnen erreicht. Dies liegt daran, dass sich die Tumorbiologie als sehr aggressiv zeigt. Zudem fehlten bisher zielgerichtete Therapien in den hinteren Behandlungslinien. All dies macht deutlich, wie hoch der medizinische Bedarf an wirksamen Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet ist.

Ich komme nun zur pivotalen Studie und deren Ergebnissen. In der Phase-III-Studie ASCENT wurden 529 Patientinnen an verschiedenen Zentren unter randomisierten, kontrollierten Bedingungen untersucht. Die Patientinnen litten unter inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom. Sie hatten im Durchschnitt vier systemische Therapien durchlaufen, waren also stark vorthesapiert. Im Prüfarm erhielten die Patientinnen Sacituzumab Govitecan als intravenöse Infusion. In der Kontrollgruppe erhielten sie eine Monochemotherapie nach Wahl ihres Arztes, entweder Eribulin, Vinorelbin, Capecitabin oder Gemcitabin. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also der Therapie unter Auswahl von Eribulin, Vinorelbin oder Capecitabin. Gemcitabin ist in Deutschland im Anwendungsgebiet keine zugelassene Therapieoption. Daher wurden diese Patientinnen aus der Studienpopulation herausgerechnet und für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Studie waren eindrucksvoll. Die Auswertung über die gesamte Studienpopulation bestätigt Sacituzumab ein sehr gutes Wirksamkeitsprofil mit statistisch signifikanten und sehr deutlichen Verbesserungen im Gesamtüberleben und im PFS. Trotz längerer Therapiedauer blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität der mit Sacituzumab behandelten Patientinnen länger und besser erhalten als im Kontrollarm.

In der Endpunktkategorie Mortalität ist Folgendes wichtig. Erstmals konnte in diesem Patientenkollektiv ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt werden. Im Kontrollarm, der zVT, lag das mediane Gesamtüberleben bei 6,7 Monaten, im Prüfarm, also Sacituzumab Govitecan, lag das mediane Gesamtüberleben bei 11,8 Monaten, und Sacituzumab führte zu einer fast 50-prozentigen Reduktion des Risikos, zu versterben.

Zur Endpunktkategorie Morbidität. Die Behandlung mit Sacituzumab zeigte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber der zVT. In diesem Zusammenhang ergaben sich signifikante Vorteile bei krankheitsassoziierten Symptomen wie Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe.

Schließlich Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hier berichten die mit Sacituzumab behandelten Patientinnen über eine im Vergleich zur zVT statistisch signifikant bessere körperliche Funktion, eine bessere Rollenfunktion, also die soziale Einbindung in Familien- und Freundeskreis, und schließlich eine Verbesserung der emotionalen Funktion, also eine erhöhte emotionale Stabilität.

Bei der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist Folgendes wichtig. Hier wurden sowohl negative als auch positive Effekte beobachtet, sodass für die Sicherheit und Verträglichkeit insgesamt weder ein Nutzen noch ein Schaden abgeleitet wird.

Die Studienergebnisse sind bisher wie folgt bewertet worden. Aufgrund der Ergebnisse der ASCENT-Studie und dem erheblichen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet wurde Sacituzumab in verschiedene Leitlinien aufgenommen. So nahm zum Beispiel die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie SG in ihre Leitlinien auf, ebenso die European Society for Medical Oncology, ESMO. Schließlich hat das National Comprehensive Cancer Network Ende 2020/21 Sacituzumab Govitecan ebenfalls als bevorzugte Therapieoption in seine Leitlinien aufgenommen. Für dieses Verfahren am wichtigsten ist: Auf Basis der zuvor erläuterten Daten attestiert das IQWiG Sacituzumab Govitecan in seiner Nutzenbewertung einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das IQWiG hat für Sacituzumab damit erstmalig in einer onkologischen Indikation für eine gesamte Patientenpopulation einen erheblichen Zusatznutzen empfohlen.

Zusammenfassend möchten wir Folgendes sagen. Das triple-negative Mammakarzinom ist eine extrem schnell voranschreitende, unheilbare Krankheit, die häufig innerhalb von Monaten oder wenigen Jahren zum Tod führt und für die es keine therapeutische Option gab. Mit Sacituzumab Govitecan steht für diese Population nun eine hochwirksame Therapie zur Verfügung, und dies bei gleichzeitig signifikant besserer subjektiver Lebensqualität. Dementsprechend leiten wir aus den vorliegenden Ergebnissen für Sacituzumab Govitecan ebenso wie das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mattern, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Sie, aber auch an die Fachgesellschaften, weil sich Herr Professor Schmidt in seiner Stellungnahme mit dem Verzerrungspotenzial beschäftigt hat. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, Bezug nehmend auf die insoweit geäußerte Kritik des IQWiG, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig angesehen werden kann. Mir wäre daran gelegen, dass Sie das ein bisschen weiter ausführen. Ich will ausdrücklich Bezug nehmen auf die Stellungnahme von Herrn Schmidt, der auch sagt: Wir sehen das Verzerrungspotenzial in der Form, wie es vom IQWiG adressiert worden ist, nicht.

Eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie tragen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme vor, dass die Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin im Kontrollarm leitlinien- und zulassungskonform eingesetzt worden seien. Mir wäre daran gelegen, dass Sie in diesem Kontext, bezogen auf die Vorbehandlungen der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn, weitergehende Ausführungen machen.

Sie haben in Ihrer Einführung auf die ESMO hingewiesen. Die DGHO hat in ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass die empfohlene Nutzenbewertung des IQWiG mit einem erheblichen Zusatznutzen über dem Empfehlungsgrad in den ESMO-Guidelines liegt. Hier hat es Grad 4; Grad 5 ist der höchste Empfehlungsgrad.

Damit haben wir das Paket zusammen, über das wir sprechen sollten. Fangen wir mit dem Verzerrungspotenzial an und machen weiter mit den Wirkstoffen im Kontrollarm, leitlinien- und zulassungskonform. Dann können wir uns mit ESMO etc. beschäftigen. Wer macht das für den pU? – Frau Richter, bitte schön.

Frau Richter (Gilead): Unterschiede in den Anteilen an Patientinnen zwischen den Studienarmen, die keine Studienmedikation erhalten haben, sind in einem offenen Studiendesign durchaus zu erwarten, insbesondere in dieser Population. Wir haben uns diesbezüglich die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen, der ITT-Population und der Safety-Population genauer angeschaut. Diese sind soweit vergleichbar. Es haben sich keine Hinweise auf eine systematische Verzerrung zwischen diesen beiden Populationen ergeben. Es ist demnach davon auszugehen, dass das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial aufgrund der unterschiedlichen Anteile der Patientinnen mit erhaltener Studienmedikation nicht relevant erhöht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön; kurz und knackig. – Herr Vervölgyi vom IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Sie hatten ausgeführt, dass die Patientencharakteristika bei den Patientinnen vergleichbar wären. Das ist insofern nicht verwunderlich, weil Sie einerseits die ITT-Population und andererseits die Safety-Population miteinander vergleichen, wo in der einen 80 oder fast 90 Prozent der anderen eingehen. Dass in der Mittelwertsbetrachtung gleiche Ergebnisse herauskommen, ist nicht verwunderlich. – So viel dazu.

Das Problem, das hier besteht – das hatten Sie auch gesagt –, ist wahrscheinlich in einer offenen Studie nicht gut zu vermeiden, nämlich dass Patientinnen sagen: Ich komme in den Kontrollarm, ich möchte diese Therapie nicht haben. Das ist ein Problem, das es gibt. Das bedingt aber – es kommt darauf an, wie man in der Auswertung damit umgeht –, dass Patientinnen gegebenenfalls gar nicht in die Auswertung eingehen. Das ist eine Verletzung des ITT-Prinzips. Daher rührt das hohe Verzerrungspotenzial, das wir bewertet haben.

Wir hatten in der Stellungnahme geschrieben, dass die Patientinnen für das Gesamtüberleben weiterbeobachtet worden sind. Es ist klar, wie Sie für die anderen Endpunkte damit umgegangen sind, nämlich dass die Patientinnen, die die Therapie nicht erhalten haben, auch nicht in die Auswertung eingegangen sind. Für das OS hatten Sie aber gesagt, dass sie weiterbeobachtet sein sollen.

Zu den Angaben zu den Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben. Die Minima der beiden Behandlungsgruppen liegen bei 0,3 und 0,9 Monaten. Das heißt, dass Patientinnen definitiv nicht weiterbeobachtet worden sind. Im Protokoll steht jedoch, dass sie alle vier Wochen beobachtet werden sollen. Eine Beobachtungsdauer von 0,3 Monaten passt nicht so richtig gut dazu.

Die Frage, die ich dazu hätte – das wäre wichtig für die Einschätzung –, ist, wie Sie mit den Patientinnen in der Auswertung tatsächlich umgegangen sind. Ich würde davon ausgehen, dass sie teilweise zu Tag 1 zensiert worden sind, weil sie nicht weiterbeobachtet worden sind. Dann ist die Frage, wie viele das sind. Es müssen nicht alle der 14,3 Prozent im Kontrollarm sein. Deswegen wäre die Frage, wie viele das tatsächlich sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Bitte schön, der pharmazeutische Unternehmer sofort dazu.

Frau Richter (Gilead): Sofern es möglich war, wurden Patienten für das Gesamtüberleben eingeschlossen. Ich kann Ihnen leider die genaue Zahl nicht nennen. Das müsste ich detailliert nachschauen. Es kann sein, wie gesagt, dass sie direkt zu Studienbeginn zensiert wurden. Sofern Daten zum Gesamtüberleben vorlagen, wurden sie berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller dazu.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Es war die Frage vom IQWiG, inwiefern es eine ITT-Auswertung für das Gesamtüberleben war. Sie hatten als pharmazeutischer Unternehmer in der Stellungnahme klargestellt, dass die OS-Analyse in der Intention-to-treat-Population durchgeführt wird, was das reguläre Vorgehen wäre. Jetzt war die Frage: Wie viele Patientinnen wurden möglicherweise gleich zensiert? Damit sind sie zwar formell in der ITT, de facto aber nicht. Das Problem war das offene Studiendesign – so hatten Sie das ausgeführt –, dass sich die Patientinnen im Komparatorarm zu 14,3 Prozent gegen eine Studienteilnahme entschieden haben, im Verumarm zu 3,6 Prozent. Es gibt unterschiedliche Arten, sich gegen eine Studienteilnahme zu entscheiden. Die eine ist, man lässt sich die Prüfmedikation nicht geben, zieht also die Einwilligung zur Studienteilnahme zurück. Oder haben sie die Einwilligung zur Datenweitergabe widerrufen? Es gibt die Möglichkeit, dass man randomisiert wird – so sollte, wenn es geht, das Vorgehen sein – und trotzdem weiterbeobachtet wird, auch wenn man die Studienmedikation nicht bekommt. Dann ist das sozusagen die Intention-to-treat-Population, wie sie sein sollte. Wissen Sie, wie viele der

Patienten, die die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen haben, für die ITT ausgewertet werden konnten, abgesehen davon, dass sie eine erste Beobachtung zu Studieneinschluss zu erwarten haben? Das ist meine erste Frage.

Was mir nicht so ganz klar wurde: In welchen Populationen wurden die Morbi- und QoL-Daten, also die Lebensqualitätsdaten, ausgewertet? Es sind deutlich weniger Patienten im Komparatorarm als bei der OS-Auswertung, also nicht in der Intention-to-treat-Population, nehme ich an. Aber die Population war auch nicht identisch zur Safety-Population, die erst treated ausgewertet wurden. Vielleicht könnten Sie dazu noch ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Richter, Sie haben die Möglichkeit, für den pU zu antworten.

Frau Richter (Gilead): Ich kann Ihnen, wie eben schon gesagt, die genauen Zahlen zu den Anteilen nicht nennen. Das würden wir nachschauen und dann nachreichen. Zu diesem Punkt kann ich die Antwort im Detail nicht geben.

Die patientenberichteten Endpunkte und Lebensqualitätsdaten wurden für die Patienten ausgewertet, die auch behandelt wurden. Welche Unterschiede zu den Patienten mit unerwünschten Ereignissen aufgetreten sind, das würde ich noch nachschauen und nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Richter. – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Selbstverständlich kann ich nicht die Daten benennen, die der pharmazeutische Unternehmer an dieser Stelle nicht benennen kann. Ich würde gerne etwas aus der Klinik sagen, nachdem ich viele Studien gemacht habe. Wie Herr Mattern schon sagte, sind die Frauen im Median vier Linien vorbehandelt. Diese Frauen sind verzweifelt. Sie versuchen um jeden Preis, an eine neue Substanz heranzukommen. Wenn sie nicht im Verumarm sind, ziehen sie in Deutschland weiter und versuchen, in Phase-I-, Phase-II- oder Phase-III-Studien hineinzukommen. Das bedeutet, dass sie im wahrsten Sinne des Wortes lost to follow-up sind. Da bekommen Sie keine Daten mehr, egal wie Sie denen hinterhertelefonieren. Selbst wenn sie noch leben – die Patienten sterben dann leider sehr schnell –, bekommen Sie auch von der Familie keine Antwort mehr, die rufen Sie auch nicht an, denn das verletzt die Familie; Sie wissen nicht, was da passiert ist. Das heißt, in dieser Situation an Daten heranzukommen, ist unfassbar schwierig und an einzelnen Stellen ethisch auch gar nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Schmidt, Sie hatten sich zum Verzerrungspotenzial eingelassen. Vielleicht können Sie drei, vier Takte dazu sagen.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Im Prinzip sind die Argumente ähnlich, wie vom pU vorgebracht. Auch ich kann die Zahlen nicht nennen. Daneben muss man sagen: Bei einer Open-Label-Studie, die so deutlich unterschiedliche Ergebnisse hat, wird sich ein Verzerrungspotenzial mit Sicherheit nicht auf 0 reduzieren lassen. In jeder der 20 Stellungnahmen, die ich übersehe, wird das vom IQWiG aufgeführt. Ehrlicherweise können wir von der DGGG das in der Gesamtsituation nicht immer guten Gewissens komplett nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Kritikpunkte? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ich wiederhole kurz, was die DGHO in der Stellungnahme gesagt hat, weil das den anderen nicht vorliegt. Sie haben der zVT-Festlegung nur teilweise zugestimmt. Sie stelle zwar den bisherigen Standard dar, allerdings aktuell nur noch für die Patienten, die keine zielgerichteten Therapien bekommen können, also Immuncheckpointinhibitoren – das sind Atezolizumab und Pembrolizumab –, allerdings nur zugelassen für unterschiedliche Expressionslevel von PD-L1 und PARP-Inhibitoren. Sie

haben wieder auf die Relevanz von Platinderivaten hingewiesen analog zu früheren Linien. Die Checkpointinhibitoren wurden in Zulassungsstudien in früheren Therapielinien als der, in der wir uns jetzt befinden, untersucht, auch gegen Taxane bzw. auch gegen platinbasierte Chemotherapien. Wie sehen Sie den Stellenwert der Checkpointinhibitoren in dieser späten Linie? Könnten Sie noch zum Stellenwert des Off-Label-Einsatzes von Platin speziell in dieser späten Linie ausführen? Nach meiner Kenntnis sind die Empfehlungen für Platin eher für einen frühen Einsatz. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich das kurz aufklären. Ja, wir hatten darauf hingewiesen, dass das wirklich ein extrem schwieriges Kollektiv ist. Ich betone noch einmal – Herr Schmidt hat schon darauf hingewiesen –: In dieser Studie liegt die Remissionsrate im Kontrollarm bei unter 5 Prozent und das mediane progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der Studie bei 1,5 Monaten. Wir haben auch in diesen Anhörungen ganz selten, dass der Vergleichsarm so dramatisch schlecht läuft. Das ist aber die sehr fortgeschrittene Linie. In unserer Stellungnahme haben wir noch einmal darauf hingewiesen, dass es an verschiedenen Fronten innerhalb der Entität des triple-negativen Mammakarzinoms kleine Fortschritte gibt. Das ändert nichts an unserer Einschätzung, dass es durch die neue Substanz einen Vorteil gibt. Trotzdem werden die Voraussetzungen, unter denen die Frauen in Zukunft in diese Therapielinie hineinkommen, etwas unterschiedlich sein. Aber wir wissen natürlich, dass auch PARP-Inhibitoren keine langfristige Überlebenschance bieten. Es gibt eine kleine Gruppe von Frauen – das haben frühere Anhörungen gezeigt –, die über PD-L1, also Immuncheckpointinhibitoren, ein Plateau erreichen. Aber auch das ist ein niedriges Plateau. Das heißt, die Mehrzahl der Frauen, die die Chance haben, aufgrund einer hohen PD-L1-Expression eine von diesen Substanzen zu bekommen, werden langfristig nicht in Remission bleiben und qualifizieren sich für diese Therapie.

Kann ich noch Ihre Eingangsfrage, Herr Hecken, bezüglich der leichten Diskrepanz zur ESMO-Bewertung beantworten? Oder wollen Sie zuerst die Frage von Frau Müller zu Ende diskutieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das können Sie sofort anschließen. Ich denke, das passt an dieser Stelle ganz gut.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt der ESMO-Bewertung ist, dass sie nach unserer Meinung einen etwas klinischeren Aspekt hat als die IQWiG-Methodik. Die IQWiG-Methodik hat als Endpunkt wesentlich dominierend immer noch das Overall Survival. Aus unserer Sicht patientenrelevante Endpunkte wie progressionsfreies Überleben kommen dort nicht mit hinein. In der ESMO-Skala ist das enthalten. Aber die ESMO-Skala macht eine Differenzierung nach dem absoluten Gewinn, nicht nur nach dem relativen Gewinn, dem Hazard Ratio, das heißt: Um wie viel leben Patientinnen mit dieser Therapie länger, und um wie viel länger ist das progressionsfreie Überleben? Da ist es trotz der beeindruckenden Ergebnisse so, dass es nach einer längeren Zeit kein Plateau gibt, soweit man das beobachten kann. Eine im Median verlängerte Überlebenszeit um fünf oder sechs Monate ist etwas. Es ist trotzdem nur dieser Unterschied da. Wenn man das einrechnet, bekommt man auf der ESMO-Skala einen geringeren Gesamtnutzen, „nur“ eine 4 statt einer 5. Das kann man im Gesamtkonzept mit anderen Substanzen, die von Ihnen mit „erheblich“ bewertet wurden, vielleicht ganz gut nachvollziehen oder sogar rechtfertigen. Noch einmal: Das ändert nichts daran, dass es einen hohen unmet medical need gibt und dass Sie den auch sehen. Aber durch die Vortherapien sind die Voraussetzungen unterschiedlich. Das spricht jedoch nicht gegen die Substanz.

Ein Punkt, den ich vielleicht noch erwähnen sollte, ist: Das ist für uns Kliniker – das sage ich für die medizinischen Onkologen – kein komplett neues Terrain. Irinotecan ist 1996 zum ersten Mal zugelassen worden. Das ist die Grundsubstanz SN-38. Wir kennen das vom

kolorektalen Karzinom. Beim kolorektalen Karzinom haben wir in den ersten Jahren differenziert – da war Herr Arnold, der in der vorherigen Anhörung anwesend war, schon beteiligt – und ein Schema aufgestellt, wie wir mit der Diarrhö kurzfristig gut arbeiten können. Wir haben festgestellt, dass man bis zu 14 Imodium-Kapseln nehmen darf und dass man die Neutropenie engmaschig überwachen muss, damit es nicht in der Kombination von Diarrhö und Neutropenie kritische Komplikationen gibt. Alle diese Weisheit ist in das Management der jetzigen Substanz hineingegangen. Dass es jetzt so phantastisch wirkt, hängt im Wesentlichen damit zusammen, dass durch den stabilen Linker an den Antikörper diese Substanz jetzt bei diesen Patientinnen eingesetzt werden kann. Trotzdem – das haben wir an den Nebenwirkungen gesehen – ist es kurzfristig eine potenziell belastende Nebenwirkung mit Diarrhö und Neutropenie, die aber sorgfältig gemanagt werden muss. Das muss man noch berücksichtigen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bis 14 Imodium geht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bei Irinotecan, ohne dass es einen Darmstillstand gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist praktische Lebenshilfe. – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Zur Frage von Frau Müller. Checkpointinhibitoren in den späteren Linien sind nicht sehr wirkungsvoll. Deswegen würden wir es nur in der Erstlinie machen und auch da leider nur bei den Patientinnen – 40 Prozent –, die PD-L1-positiv sind.

Von der klinischen Perspektive – es wurde schon herausgearbeitet –: Vier Linien vorbehandelt macht ein PFS von 1,5 Monaten. Das heißt, sie sind beim ersten Restaging herausgefallen. Wenn ich solche vorbehandelten Patientinnen gesehen habe, dann hat meine Aufklärung immer Best Supportive Care umfasst. Die Bewertung ist deshalb so berechtigt, weil hier mit Effektivität und nicht nur mit Toxizität etwas herauszuholen ist. Die Monotherapien, die in eins, zwei, drei, vier Linien vorher gelaufen sind, werden zunehmend immer schlechter. Man macht es eigentlich nur für die Psychologie der Patientin, der Familie und auch des Doktors, dass man hier überhaupt etwas anbietet. Denn man weiß, dass das nichts mehr bringt. – Das nur so als Kommentar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank. – Aus meiner Sicht ist das absolut richtig. Wir müssen uns immer wieder vor Augen führen: Das sind Patientinnen, die mit der schlechtest möglichen Tumorbiologie geschlagen sind, die schon einige Therapielinien im Vorfeld gehabt haben. Es ist genau so, wie es eben angesprochen worden ist. An dieser Stelle sollte man ehrlich sein, und wir diktieren das in das Tumorboard hinein, wenn man über Patientinnen in der vierten Linie spricht: Alternativ muss eine optimal symptomkontrollierende Therapie mit der Patientin besprochen werden. Vor diesem Hintergrund muss man das wirklich sagen: Auch wenn der Gewinn in absoluten Zahlen nicht so beeindruckend ist, wie das der Hazard Ratio suggeriert, ist das in der Praxis für die Patientinnen ein enormer Schritt nach vorne. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine letzte Frage an die Fachgesellschaften. In dieser späten Linie haben sich in mehreren Lebensqualitätsdomänen Vorteile gezeigt. Das unterscheidet das von anderen Bewertungen, die wir in diesem Anwendungsgebiet hatten. Wie würden Sie das aus klinischer Erfahrung einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt sind alle angesprochen, Herr Schmidt, Herr Wörmann, Frau Lüftner. – Ladys last.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das ist ein absolut positiver Punkt, für mich in gewisser Weise ein überraschender Punkt gewesen. Auf der anderen Seite ist es ein beruhigender Punkt, dass bei diesen größtenteils ausgedehnt vorbehandelten Patienten die Lebensqualität durch die rechte Therapie zumindest für eine gewisse Zeit klar gebessert werden kann. Natürlich wissen wir alle, es ist im Wortsinne eine palliative Behandlungssituation. Da spielt die Lebensqualität eine zentrale Rolle, dass man nicht nur auf ein paar Monate Lebenszeitverlängerung schaut, sondern vor allen Dingen auf die Lebensqualität. In diesem Kontext fand ich persönlich die Daten aus der Studie sehr überzeugend. – Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist fast schon der Übergang zur nächsten Anhörung. Wir haben öfter diskutiert, warum sich zum Beispiel bei den CDK-4/6-Inhibitoren die Lebensqualität nicht ändert, sondern gleich bleibt. Unser Argument war, dass viele von den Patientinnen zu diesem Zeitpunkt ganz klare Metastasen, aber fast asymptomatische Metastasen hatten, zum Beispiel Lungenherd oder Leberherde, die eindeutig Metastasen sind, aber die Patientin subjektiv nicht belasten. Das ist nicht mehr in der vierten Linie des triple-negativen Mammakarzinoms der Fall. Die Patientinnen kommen hochsymptomatisch. Deswegen war mein Punkt eben noch einmal wichtig. Es ist kein nebenwirkungsfreies Präparat. Aber in der Abwägung ist die Symptomlinderung für die Patienten trotzdem ein höherer Gewinn an Lebensqualität als die für kurze Zeit zu ertragenden Nebenwirkungen. Ich glaube, es hängt wesentlich am Stadium der Erkrankung.

Ganz wichtig, Herr Hecken, ist die für unsere Fachgesellschaft intern bedeutsame Terminologie: Frau Lüftner läuft nicht unter „Ladys last“, sondern sie hat das letzte Wort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor, bitte geben Sie uns die Ehre des letzten Wortes.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich wollte genau das Gleiche sagen wie Herr Wörmann, aber ich hätte es nicht so schön formulieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das stelle ich jetzt in Abrede. Obwohl wir die sprachliche Eloquenz weder von Herrn Wörmann noch von Herrn Schmidt in irgendeiner Form schmälern können, sind Ihre Beiträge immer noch das Quäntchen eloquenter. – Herr Wörmann, haben wir jetzt die Fachgesellschaft wieder beruhigt? – Herr Schmidt ist tiefenentspannt. – Jetzt erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort zu einem Schlusswort. Herr Mattern, bitte.

Herr Mattern (Gilead): Vielen Dank für die gute Diskussion in die Runde, für die Fragen! Wir nehmen sie gerne auf. Wir werden die angefragten Daten so zeitnah wie möglich übermitteln. Ich denke, dass die Anhörung gezeigt hat, dass wir uns mit einem Indikationsgebiet befassen, in dem für die Menschen wenig Therapieoptionen zur Verfügung stehen und dass viele Frauen in dieser Situation verzweifelt sind. In der klinischen Praxis, aber auch in der Wissenschaft werden viele Vorteile für dieses Produkt gesehen. Wir sehen eine phantastische Wirkung, und – ich darf das zitieren – potenziell belastende Nebenwirkungen können durch ein gutes Management unter Kontrolle gebracht werden. Last, but not least ist die Lebensqualität der Menschen, die unter dieser Krankheit leiden, stark verbessert. Ich denke, das unterstreicht, dass ein erheblicher Zusatznutzen für dieses Produkt durchaus gerechtfertigt ist. – Vielen herzlichen Dank für Ihre Zeit und für die Diskussion!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an den pharmazeutischen Unternehmer, herzlichen Dank auch an die Fragesteller, herzlichen Dank vor allem an die Experten Frau Lüftner, Herr Schmidt und Herr Wörmann, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben! Wir werden zu wägen haben, was hier diskutiert worden ist. Ich verabschiede mich von denjenigen, die nicht weiter bei uns bleiben.

Damit beenden wir diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11:41 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2021-B-023 Sacituzumab govitecan

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

Sacituzumab govitecan

[zur Behandlung des inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC nach mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die fortgeschrittene Erkrankung]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für:

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

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

- Strahlentherapie

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

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

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

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

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

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

- Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- Protonentherapie beim Mammakarzinom

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: Sacituzumab govitecan L01FX17 Trodelvy	<u>Zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u> Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen 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.
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. • als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

	<ul style="list-style-type: none"> • Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms <p>Endoxan überzogene Tabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms <p>[...]</p>
Docetaxel L01CD02 TAXOTERE	<p><i>Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] • Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. • Docetaxel ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. <p>[...]</p>
Doxorubicin L01DB01 generisch	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom • [...] <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx	<p>Caelyx ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
Epirubicin L01DB03 generisch	<p>Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom,
Eribulin L01XX41 Halaven	<p>Halaven ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die</p>

	Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 generisch	Mammakarzinome: <ul style="list-style-type: none"> – in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
Mitoxantron L01DB07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms
Paclitaxel L01CD01 generisch	[...] <p>Als Monotherapie ist Paclitaxel indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.</p>
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> – rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)

Vincristin L01CA02 Vincristin-TEVA	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom [...].
Vinorelbin L01CA04 Navelbine	Behandlung <ul style="list-style-type: none"> – als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.
PARP-Inhibitoren	
Olaparib L01XX46 Lynparza	<i>Mammakarzinom</i> Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. [...]
Talazoparib L01XX60 Talzenna	Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-023 (Sacituzumab govitecan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19. Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	8
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Referenzen.....	25

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EK	Expertenkonsens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention To Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
TNBC	Triple Negative Breast Cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
OTRR	Objective Tumor Response Rate
pCR	Pathological Complete Response
PFS	Progression-Free Survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNBC	Triple Negative Breast Cancer
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time To Progression
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Anwendungsgebiet: zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die fortgeschrittene Erkrankung, erhalten haben.

Indikation für die Synopse: Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 4755 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2009 [7]

Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V
„Krankenhausbehandlung“ Methode: Protonentherapie, Indikation: Mammakarzinom; vom
28.05.2009

Fazit

Die Protonentherapie bei der Indikation Mammakarzinom erfüllt derzeit weder alleine noch in Kombination mit einer anderen Therapie die Kriterien des §137 c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit nicht Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

G-BA, 2010 [6]

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

Die Anlage VI* wird im Teil B wie folgt ergänzt: „IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“

* Anlage VI Off-Label-Use, Teil A und B (§35c Abs. 1 SGB V)

G-BA, 2015 [5].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2- Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2020 [4].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

G-BA, 2020 [8].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

3.2 Cochrane Reviews

Egger, SJ et al., 2020 [2].

Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer.

Fragestellung

To assess the effects of platinum-containing chemotherapy regimens with regimens not containing platinum in the management of women with mTNBC.

Methodik

Population:

- Participants are women with mTNBC, whether newly diagnosed or recurrent, who may have been purposely selected for mTNBC, or inadvertently selected as a subgroup. Treatment-comparisons that included groups of women with loco-regionally recurrent disease or women with non-TNBC were only eligible for inclusion if it was possible to distinguish between these groups (i.e. where data were reported separately) or if the proportion of women in each group represented at least 80% of the total group.

Intervention:

- any chemotherapy regimen containing a platinum agent

Komparator:

- chemotherapy regimen without a platinum agent

Endpunkte:

- Overall survival (OS), Progression-free survival/time to progression (PFS/TTP), Time to treatment failure (TTF), Objective tumour response rate (OTRR), Toxicity rates multiple condition-specific outcomes), Quality of life measures (multiple outcomes)

Recherche/Suchzeitraum:

- We obtained relevant studies published prior to 2015 and their extracted results from the mTNBC subgroup analysis in the previous Cochrane Review (siehe auch [3]). We searched the Cochrane Breast Cancer Group's Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform and ClinicalTrials.gov between 2015 and 27 September 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

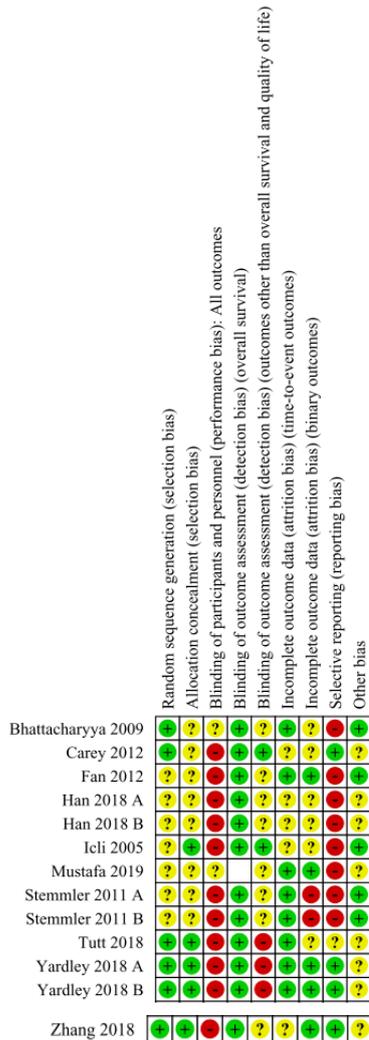
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 treatment-comparisons involving 1349 women from 10 studies.
- Twelve of the 13 treatment-comparisons were included in one or more meta-analyses. Of the 13 treatment-comparisons, six and eight had published or provided time-to-event data on overall survival (OS) or progression-free survival/time to progression (PFS/TTP), respectively, that could be included in meta-analyses. Ten treatment-comparisons published or provided OTRR data that could be included in meta-analyses. Eight of the

13 treatment-comparisons were from studies that selected participants on the basis of mTNBC status, while the other five treatment-comparisons were from studies that reported mTNBC results as part of subgroup analyses.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Analysis of six treatment-comparisons indicated that platinum-containing regimens may have provided a small survival benefit to mTNBC patients (HR 0.85, 95% CI 0.73 to 1.00; 958 women; moderate-quality evidence) with no evidence of heterogeneity (P = 0.41; I2 = 1%).
- Data from eight treatment-comparisons showed that platinum regimens may improve PFS/TTP (HR 0.77, 95% CI 0.68 to 0.88; 1077 women; very low-quality evidence). There was marked evidence of heterogeneity (P < 0.0001; I2 = 80%).
- There was also low-quality evidence of better tumour response for platinum recipients (RR 1.40, 95% CI 1.22 to 1.59; 1205 women) with some evidence of heterogeneity (P = 0.01; I2 = 58%).

- The observed heterogeneity for the PFS/TTP and OTRR outcomes may reflect between-study differences and general difficulties in assessing tumour response, as well as the varying potencies of the comparators.
- Compared with women receiving non-platinum regimens: rates of grade 3 and 4 nausea/vomiting were higher for platinum recipients (RR 4.77, 95% CI 1.93 to 11.81; 655 women; low-quality evidence) and rates of grade 3 and 4 anaemia were higher for platinum recipients (RR 3.80, 95% CI 2.25 to 6.42; 843 women; low-quality evidence).
- In general, however, relatively few intervention-comparisons could be included in meta-analyses for adverse events. None of the studies reported quality of life.

Anmerkung/Fazit der Autoren

For women with mTNBC, there was moderate-quality evidence of a small survival benefit from platinum-based regimens compared to non-platinum regimens. This finding is consistent with findings of a PFS/TTP benefit and improved tumour response from platinum-based regimens. These potential benefits, however, should be weighed against previously identified excess toxicities from platinum-based regimens, particularly regimens containing cisplatin. Further randomised trials of platinum-based regimens among women with mTNBC are required.

3.3 Systematische Reviews

Tian Q et al., 2017 [10].

Effect of antitumor treatments on triple-negative breast cancer patients A PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

to assess the effects of antitumor regimens in the treatment of TNBC patients.

Methodik

A traditional meta-analysis and a network meta-analysis were used to compare antitumor regimens.

Population:

- TNBC patients

Intervention/Komparator:

- antitumor agents, including chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt: Overall response rate (ORR)
- Sekundäre Endpunkte: progression-free survival (PFS); overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library, through January 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 35 articles assessing a total of 8476 TNBC patients.
- 16 trials used a neoadjuvant approach for the nonmetastasis group, and the median follow-up in the neoadjuvant trials was approximately 1 month.



Charakteristika der Population:

Table 1

Characteristics of subjects in eligible studies.

Author	Year	Register ID	Sample size	Age*	Clinical stage	Therapeutic setting	Type of phase trial	Intervention	Control	Ratio of allocation	Follow-up
Yue et al ^[12]	2014	NA	82	52 (22–74)	I–III	Neoadjuvant	NA	Epirubicin, Paclitaxel	Carboplatin, Paclitaxel	44; 38	2 wk
Ying and Huang ^[13]	2012	NA	55	42 (28–52)	IV	Metastatic	NA	Gemcitabine, Cisplatin, YH16	Gemcitabine, Cisplatin	27; 28	15 mo
Yardley et al ^[14]	2016	NCT01427933	43	57 (32–84)	IV	Metastatic	II	Ramucicromab, Eribulin	Eribulin	21; 22	18 mo
Zhang et al ^[15]	2016	NCT01276769	91	47 (24–73)	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Carboplatin	Paclitaxel, Epirubicin	47; 44	55 (4–105) mo
Twelves et al ^[16]	2016	NCT00337103	284	NA	IV	Metastatic	III	Eribulin	Capecitabine	150; 134	6 y
Nahleh et al ^[17]	2016	NCT00856492	67	51.5 (22–75)	I–III	Neoadjuvant	II	Bevacizumab, Nabpaclitaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	Paclitaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	32; 35	3–6 wk
Kummar et al ^[18]	2016	NCT01306032	45	54 (34–77)	IV	Metastatic	II	Veliparib, Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	21; 18	12 mo
Hilbom et al ^[19]	2016	NA	87	50–70	I–II	Adjuvant	NA	Tamoxifen	Blank	47; 40	15 y
Lombart-Cussac et al ^[20]	2015	NCT01204125	141	49 (27–78)	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel	Paclitaxel, Iniparib	47; 94	30 days
Dieras et al ^[21]	2015	NCT01186991	185	53 (30–79)	IV	Metastatic	II	Paclitaxel, Onartuzumab, Bevacizumab	Paclitaxel, Onartuzumab	63; 60; 62	24 mo
Sparano ^[22]	2015	NCT00004125	1025	51 (19–84)	I–III	Adjuvant	III	Paclitaxel, Bevacizumab, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	535; 491	12.1 y
Hu et al ^[23]	2015	NCT01287624	240	48 (42–57)	IV	Metastatic	III	Cisplatin, Gemcitabine	Paclitaxel, Gemcitabine	118; 118	26.8 mo
Forero-Torres et al ^[24]	2015	NA	64	51 (32–72)	IV	Metastatic	II	Paclitaxel, Tigatuzumab	Paclitaxel	39; 21	40 mo
O'Shaughnessy et al ^[25]	2014	NCT00938652	519	NA	IV	Metastatic	III	Gemcitabine, Carboplatin, Iniparib	Gemcitabine, Carboplatin	261; 258	2 y
Brodowicz et al ^[26]	2014	NCT00600340	130	55 (28–84)	IV	Metastatic	III	Bevacizumab, Paclitaxel	Bevacizumab, Capecitabine	63; 67	3 y
Tredan et al ^[27]	2015	NCT00633464	79	53 (29–79)	IV	Metastatic	II	Ixabepilone, Cetuximab	Ixabepilone	39; 40	18 mo
Skov et al ^[28]	2014	NCT00861705	443	NA	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel	Paclitaxel, Bevacizumab	108; 110; 113; 112	NA
von Minckwitz et al ^[29]	2014	NCT01426880	315	48 (21–78)	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Doxorubicin, Bevacizumab, Carboplatin	Paclitaxel, Doxorubicin, Bevacizumab	NA	21 days
Ando et al ^[30]	2014	NA	75	47 (30–70)	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Cyclophosphamide, Epirubicin, 5-fluorouracil, Carboplatin	Paclitaxel, Cyclophosphamide, Epirubicin, 5-fluorouracil	37; 38	12 mo
Gonzalez-Angulo et al ^[31]	2014	NCT00499603	62	48 (31–75)	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Everolimus, 5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide	Paclitaxel, 5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide	23; 27	24 wk
Awada et al ^[32]	2014	NCT00448305	140	51 (29–79)	IV	Metastatic	II	EndoTAG-1, Paclitaxel	EndoTAG-1	55; 57; 28	41 wk
Rocca et al ^[33]	2014	NA	156	52 (27–70)	I–III	Adjuvant	III	Epirubicin, Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil	Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil	NA	69 mo
Steger et al ^[34]	2014	NCT00309556	127	NA	I–III	Neoadjuvant	III	Epirubicin, Docetaxel, Capecitabine	Epirubicin, Docetaxel	64; 63	Immediately

Table 1

(continued).

Author	Year	Register ID	Sample size	Age*	Clinical stage	Therapeutic setting	Type of phase trial	Intervention	Control	Ratio of allocation	Follow-up
Gerber et al ^[35]	2013	NA	678	48 (21–75)	I–II	Neoadjuvant	NA	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel, Bevacizumab	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	323; 340	28 days
Saura et al ^[36]	2013	NCT00455533	295	48 (25–79)	I–II	Neoadjuvant	II	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ixabepilone	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Paclitaxel	73; 71	4–6 wk
Baselga et al ^[37]	2013	NCT00463788	181	53 ± 12.5	IV	Metastatic	II	Cetuximab, Cisplatin	Cisplatin	115; 58	30 mo
Fan et al ^[38]	2013	NA	53	48 (27–71)	IV	Metastatic	II	Docetaxel, Cisplatin	Docetaxel, Capecitabine	27; 26	24 mo
Carey et al ^[39]	2012	NA	102	52 (28–83)	IV	Metastatic	II	Cetuximab, carboplatin	Cetuximab, carboplatin	31; 71	40 mo
von Minckwitz et al ^[40]	2012	NCT00567554	663	48 (21–78)	I–II	Neoadjuvant	III	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel, Bevacizumab	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	323; 340	28 days
Bonnefoi et al ^[41]	2011	NCT00017095	272	48.8 (22.2–70.9)	III	Neoadjuvant	III	5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide	Epirubicin, Docetaxel	132; 140	9 y
Martin et al ^[42]	2011	NCT00123929	48	52 (26–79)	I–III	Neoadjuvant	NA	Docetaxel	Doxorubicin	28; 20	5 y
Bernedoff et al ^[43]	2011	NCT00239343	82	53 (31–74)	I–II	Neoadjuvant	II	Epirubicin, Cyclophosphamide, Gefitinib	Epirubicin, Cyclophosphamide	41; 41	Immediately
O'Shaughnessy et al ^[44]	2011	NCT00540358	123	54 (26–80)	IV	Metastatic	II	Gemcitabine, Carboplatin, Iniparib	Gemcitabine, Carboplatin	61; 62	24 mo
Huber et al ^[45]	2010	NA	1221	NA	III	Neoadjuvant	III	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vinorelbine, Capecitabine	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	384; 837	21 days
Collooni et al ^[46]	2010	NA	303	52.7 ± 10.1	III	Adjuvant	NA	Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil, Tamoxifen	Tamoxifen	170; 133	12 y

NA = Not available.
*Mean ± standardization; median (minimum–maximum); minimum–maximum.

Qualität der Studien:

- All included studies had a prospective RCT design, few studies used a blind method, and most randomizations were not rigorous. However, the assessed outcomes were relatively objective; thus, the overall quality of the included studies was not ideal but was acceptable.

Studienergebnisse:

- The traditional meta-analysis compared the anti-tumor regimens of each direct comparison in the included studies with ORR outcomes without pooling (see Fig. 2).

- Hinweis: The results were not pooled because of the various types of intervention and control regimens.

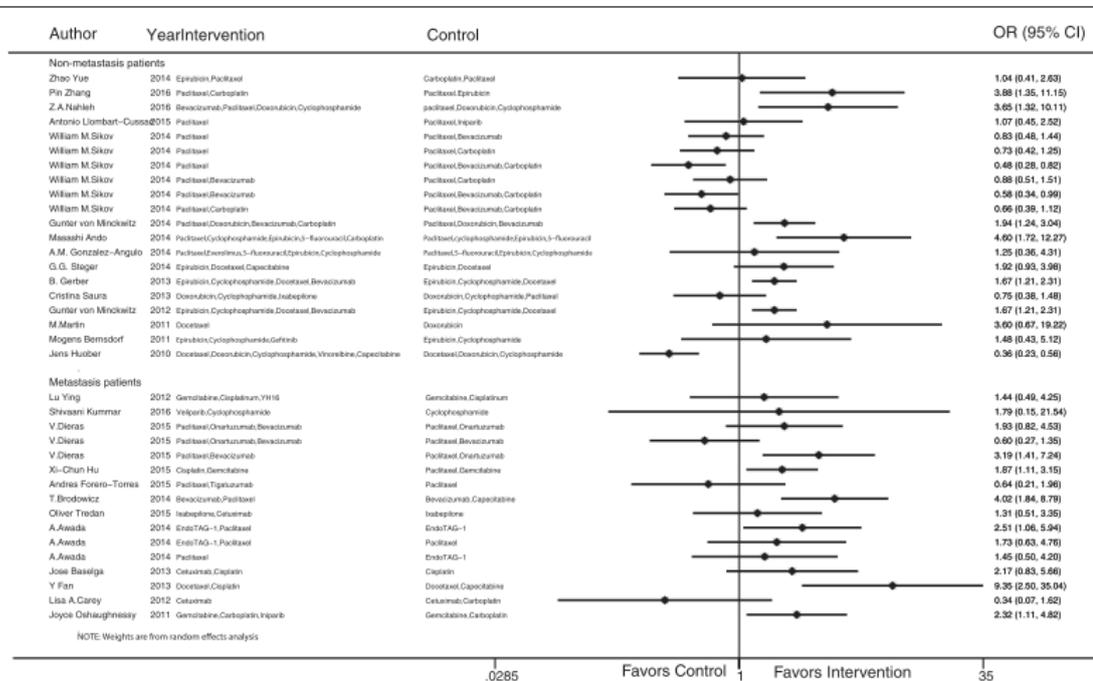


Figure 2. Traditional meta-analysis of overall response rate (ORR) among regimens. The forest plot shows a traditional meta-analysis for ORR results. The results were not pooled because of the various types of intervention and control regimens.

Netzwerkm-metaanalyse:

- The regimen of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel (78.2%) was the most likely to improve the ORR in TNBC patients, followed by EndoTAG-1 and Paclitaxel (69.7%), Carboplatin and Paclitaxel (65.0%), and Bevacizumab and Paclitaxel (61.8%).
- In the patients without metastasis, the regimen of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel (74.9%) remained the most likely to improve the ORR. → We could not analyze the results for patients with metastasis or outcomes of PFS and OS because no >4 regimens formed a network.
- For patients with metastasis, the application of Ixabepilone (OR, 4.82; 95% CI, 1.99–11.72; P=.001), Docetaxel (OR, 4.56; 95% CI, 2.19–9.57; P<.001), Gemcitabine (OR, 3.89; 95% CI, 2.49–6.07; P<.001), Bevacizumab (OR, 3.4; 95% CI, 2.08–5.53; P<.001), Paclitaxel (OR, 2.98; 95% CI, 1.44–6.16; P=.003), EndoTAG-1 (OR, 2.9; 95% CI, 1.5–5.61; P=.002), and Cisplatin (OR, 2.87; 95% CI, 1.33–6.2; P=.007) yielded a significantly higher ORR.
- For metastatic TNBC patients, Cisplatin (OR, 4.03; 95% CI, 1.49–10.88; P=.006), Eribulin (OR, 3.6; 95% CI, 1.01–12.79; P=.047), and Paclitaxel (OR, 2.72; 95% CI, 1.28–5.76; P=.009) significantly increased the PFS rate, and Gemcitabine (OR, 0.11; 95% CI, 0.02–0.57; P=.008) decreased the PFS rate. However, the aforementioned results exhibited large standard errors.
- In patients with metastasis, only Iniparib (OR, 1.53; 95% CI, 1.12–2.09; P=.008) significantly increased the OS.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

The regimen including Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel was the most likely to improve the ORR in TNBC patients and in advanced metastatic TNBC patients. The administration of Bevacizumab and Carboplatin provided greater benefit toward improved patient ORR.

Kommentare zum Review

- The present analysis was performed at the study level, not at an individual level.
- Tumor heterogeneity among the TNBC patients affected the outcomes.
- Network meta-analysis cannot include all related regimens

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [9].

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

LoE/GoR

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

Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Konsensusstärke:

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

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

Empfehlungen

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Kriterien vor einer Chemotherapie

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

Toxizitätsbeurteilung

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

Modifikation der Chemotherapie

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

Polychemotherapie/Kombinationstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), 2018 [1,9].

Breast neoplasms, Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Breast Cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

SIGN Levels of Evidence

1	<i>Systematic reviews and meta-analyses of RCTs or individual RCTs</i>
1 ++	<i>Very low bias risk.</i>
1 +	<i>Low bias risk.</i>
1 -	<i>High bias risk -> Study results are unreliable.</i>
2	<i>Systematic reviews and meta-analyses of epidemiological case-control or cohort studies or individual case-control or cohort studies.</i>
2 ++	<i>Very low bias risk, very low probability of confounding factors, high probability of causal relationship between intervention and effect.</i>
2 +	<i>Low bias risk, low probability of confounding factors, moderate probability of causal relationship between intervention and effect.</i>
2 -	<i>High bias risk -> study results are unreliable, there is a high risk that the relationship between intervention and effect is not causal.</i>
3	<i>Non-analytical study designs, such as case reports and case series.</i>
4	<i>Expert opinion.</i>

The *SIGN Global Quality of Evidence* was then reported using letters (A, B, C, D) that summarized the study design, together with an indication of the direct applicability of the evidence.

Each letter indicated the “**confidence**” in the entire body of evidence assessed in support of the recommendation; they did **NOT** reflect the clinical significance of the recommendation and were **NOT** synonymous with the strength of the clinical recommendation.

SIGN Global Quality of Evidence

A	At least one meta-analysis or systematic review or RCT rated 1++ and directly applicable to the target population <i>or</i>
	The available body of evidence mainly consists of studies rated 1+ directly applicable to the target population and with consistent results in terms of effect direction and size
B	The body of evidence includes studies rated 2++ with results directly applicable to the target population and with consistent results in terms of effect direction and size
	Evidence from studies rated 1++ or 1+
C	The body of evidence includes studies rated 2+ with results directly applicable to the target population and with consistent results in terms of effect direction and size.
	Evidence from studies rated 2++
D	Level 3 or 4 evidence
	Evidence from studies rated 2+

(2) STRENGTH OF A CLINICAL RECOMMENDATION

The strength of a clinical recommendation is graded based on clinical importance according to 4 levels:

Strength of clinical recommendation	Terminology	Meaning
Strong Positive	“In patients with (selection criteria), intervention xxx should be considered as a first option”	The intervention under examination should be considered as the first therapeutic option (evidence that benefits exceed harms)
Conditional Positive	“In patients with (selection criteria), intervention xxx could be considered as a first option compared to yyy”	The intervention under examination can be considered as a first therapeutic option, while being aware of the existence of acceptable alternatives (uncertainty about benefits exceeding harms).
Conditional Negative	“In patients with (selection criteria), intervention xxx should not be	The intervention under examination should not be considered as a first therapeutic option; it could however be used in highly

Strength of clinical recommendation	Terminology	Meaning
	considered as a first option compared to yyy”	selected cases and after fully informing the patient (uncertainty about harms exceeding benefits).
Strong Negative	“In patients with (selection criteria), intervention xxx should not be considered	The intervention under examination must not be taken into consideration under any circumstances (evidence that harms exceed benefits)

(3) THE CLINICAL RECOMMENDATION

It should express the clinical importance of an intervention/procedure. It should be formulated on the basis of the P.I.C.O.* (population, intervention, comparison, outcome). In some instances, it may contain specifications for subgroups, identified by the symbol √.

Recommendations

Neoadjuvant systemic therapy in operable breast cancer and nonoperable locally advanced breast cancer

CLINICAL QUESTION No. 14 (Refer to GRADE Question No. 5) (Figure 9)

In women with TRIPLE-NEGATIVE breast cancer (hormone-receptor and HER2 negative) who are candidates for primary/neoadjuvant chemotherapy, is the addition of platinum to a standard regimen with anthracyclines and taxanes recommended rather than anthracyclines and taxanes alone?

GRADE Global quality of evidence	Clinical recommendation	Strength of clinical recommendation
Moderate	In women with triple-negative breast cancer (hormone-receptor and HER2 negative) who are candidates for primary/neoadjuvant chemotherapy, the addition of platinum to	Conditional Positive

GRADE Global quality of evidence	Clinical recommendation	Strength of clinical recommendation
	a standard regimen with anthracyclines and taxanes could be considered.	

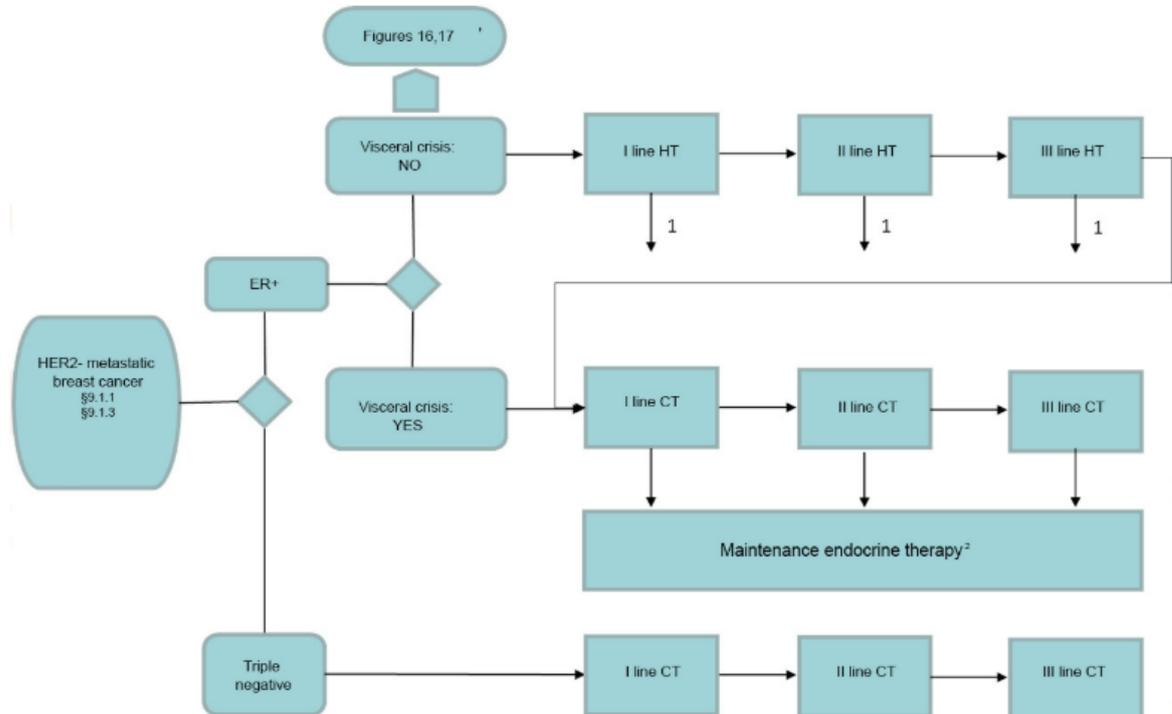
Treatment of metastatic disease (Stage IV)

9.1.3 Triple-negative tumors (Figure 12)

- In tumors without expression of HER2 or hormone receptors, chemotherapy currently appears to be the only treatment option, possibly in combination with biological (anti-angiogenic) agents.

Hinweis: Keine weiteren Ausführungen zur Art der Chemotherapie

Figure 12 - HER2-NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER: Medical therapy based on pathological and clinical characteristics



Note 1 - In case of progression during a hormonal therapy line, the transition to a subsequent line of endocrine therapy or chemotherapy should be evaluated on a case by case basis.

Note 2 - Even in the absence of data from prospective studies, the addition of maintenance hormone therapy when interrupting chemotherapy in a responding patient or a patient with stable disease is admissible.

Key: ER, estrogen receptor; HT, endocrine therapy; CT, chemotherapy

Male breast cancer

(...) Until recently, male patients were not included in controlled clinical trials, and therefore management has traditionally followed the recommendations for female breast cancer. Prognostic factors are comparable to those of women, and survival is similar to that of women of the same age and stage. (...)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021)
am 10.01.2021**

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

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.01.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (((((((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti])
4	(#3) AND (((((((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti])) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]) OR disease management[tiab])
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR

#	Suchfrage
	newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	((#6) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.01.2021

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

Referenzen

1. **Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).** Breast neoplasms, Guideline [online]. Milan (ITA): AIOM; 2018. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Breast_ENversion.pdf.
2. **Egger SJ, Chan MM, Luo Q, Wilcken N.** Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(10):Cd013750. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013750>.
3. **Egger SJ, Willson ML, Morgan J, Walker HS, Carrick S, Gherzi D, et al.** Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(6):Cd003374. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003374.pub4>.
4. **Gemeinsamer B.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Januar 2020 - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-negativ) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-463/2020-01-16_Geltende-Fassung_Olaparib_D-459.pdf.
5. **Gemeinsamer B.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 - Eribulin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 11.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-128/2015-01-22_Geltende-Fassung_Eribulin_nAWG-ABfr_D-125.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss.** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau; vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ Methode: Protonentherapie, Indikation: Mammakarzinom vom 28.05.2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1800/2009-05-28-RL-Kh-Protonen-Mamma_ZD.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-) vom 20. November 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4547/2020-11-20_AM-RL-XII_Talazoparib_D-545_BAnz.pdf.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 02.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 11.01.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.

10. **Tian Q, Du P, Li S, Bai Z, Yang Y, Zeng J.** Effect of antitumor treatments on triple-negative breast cancer patients: A PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(45):e8389.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-023**

Kontaktdaten		
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 02.03.2021		
Indikation gemäß Beratungsantrag		
Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)		
<p>Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei/in der „Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)“</p> <p>Ein klar festgelegter Behandlungsstandard in dieser Situation existiert nicht. Die S3-Leitlinie der AWMF betont: „Es gilt das Prinzip, dass vor Durchführung einer Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms der Allgemeinzustand, die Komorbidität und die Vortherapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.“ (Expertenkonsens (EK)) (1). Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck sollten eine sequenzielle Chemotherapie erhalten (Grade of Recommendation, GOR B, Level of Evidence, LoE 1a)(1). Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d. h. bei hohem Remissionsdruck kann eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden (GOR 0; LoE 1a) (1). Die folgenden Regimes kommen infrage, wobei die zugrundeliegenden Studien meist in der Erst- und nicht in der Zweitlinie durchgeführt wurden (1).</p>		
Adriamycin 60 / Cyclophosphamid 600		
Tag	Substanz	Dosierung
1	Adriamycin	60 mg/m ²
1	Cyclophosphamid	600 mg/m ²
Zyklusdauer 21 Tage		
Adriamycin liposomal 75 / Cyclophosphamid 600		
Tag	Substanz	Dosierung
1	Adriamycin liposomal	75 mg/m ²
1	Cyclophosphamid	600 mg/m ²
Zyklusdauer 21 Tage		

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 02.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)

Adriamycin 50 / Docetaxel 75

Tag	Substanz	Dosierung
1	Adriamycin	50 mg/m ²
1	Docetaxel	75 mg/m ²
Zyklusdauer 21 Tage		

Capecitabin 2000 / Bevacizumab 15

Tag	Substanz	Dosierung	Ablauf
1-14	Capecitabin	1000 mg/m ² KOF	1-0-1
1	Bevacizumab	15 mg/kg KG	
Zyklusdauer 21 Tage			

Capecitabin 2000 / Paclitaxel 175

Tag	Substanz	Dosierung	Ablauf
1-14	Capecitabin	1000 mg/m ² KOF	1-0-1
1	Paclitaxel	175 mg/m ² KOF	
Zyklusdauer 28 Tage			

Cisplatin 75 / Gemcitabin 1250

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Appl.	Inf.-Dauer	Ablauf
1	Cisplatin	75 mg/m ² KOF	NaCl 0,9% 500 ml	i.v.	60 min	Reihenfolge
1, 8	Gemcitabin	1250 mg/m ² KOF	NaCl 0,9% 250 ml	i.v.	30 min	Reihenfolge
Zyklusdauer 21 Tage						

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
www.akdae.de; Stand: 02.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)

Cyclophosphamid 600 / nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin 75

Tag	Substanz	Dosierung
1	Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF
1	Doxorubicin liposomal	75 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

Docetaxel

Tag	Substanz	Dosierung
1	Docetaxel	100 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

Docetaxel 35, Mammakarzinom

Tag	Substanz	Dosierung
1, 8, 15	Docetaxel	35 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 28 Tage		

Doxorubicin 50 / Docetaxel 75, Mammakarzinom

Tag	Substanz	Dosierung
1	Doxorubicin	50 mg/m ² KOF
1	Docetaxel	75 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 02.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)

Doxorubicin 60 / Cyclophosphamid 600		
Tag	Substanz	Dosierung
1	Doxorubicin	60 mg/m ² KOF
1	Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

Epirubicin 60 / Cyclophosphamid 600		
Tag	Substanz	Dosierung
1	Epirubicin	60 mg/m ² KOF
1	Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

Epirubicin 75 / Cyclophosphamid 600		
Tag	Substanz	Dosierung
1	Epirubicin	75 mg/m ² KOF
1	Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

Epirubicin 75 / Docetaxel 75		
Tag	Substanz	Dosierung
1	Epirubicin	75 mg/m ² KOF
1	Docetaxel	75 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

Kontaktdaten		
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 02.03.2021		
Indikation gemäß Beratungsantrag		
Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)		
Epirubicin 60 / Paclitaxel 175		
Tag	Substanz	Dosierung
1	Epirubicin	60 mg/m ² KOF
1	Paclitaxel	175 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		
Eribulin 1,23		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 8	Eribulin	1,23 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		
Gemcitabin 1000 / Carboplatin 4		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 8	Gemcitabin	1000 mg/m ² KOF
1	Carboplatin	AUC 4
Zyklusdauer 21 Tage		
Nab-Paclitaxel 125 / Carboplatin		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 8	Nab-Paclitaxel	125 mg/m ² KOF
1, 8	Carboplatin	AUC 2
Zyklusdauer 21 Tage		

Kontaktdaten		
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 02.03.2021		
Indikation gemäß Beratungsantrag		
Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)		
Nab-Paclitaxel 100 / Carboplatin 2 / Bevacizumab 10, (triple-negativ)		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 8, 15	Nab-Paclitaxel	100 mg/m ² KOF
1, 8, 15	Carboplatin	AUC 2
1, 15	Bevacizumab	10 mg/kg KG
Zyklusdauer 28 Tage		
Nab-Paclitaxel 125 wöchentlich		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 8, 15	Nab-Paclitaxel	125 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 28 Tage		
Paclitaxel 90 / Bevacizumab 10		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 8, 15	Paclitaxel	90 mg/m ² KOF
1, 15	Bevacizumab	10 mg/kg KG
Zyklusdauer 28 Tage		
Paclitaxel 175 / Capecitabine 2000		
Tag	Substanz	Dosierung
1	Paclitaxel	175 mg/m ² KOF
1-14	Capecitabine	2000 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
www.akdae.de; Stand: 02.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)

Paclitaxel 175 / Gemcitabin 1250		
Tag	Substanz	Dosierung
1	Paclitaxel	175 mg/m ² KOF
1, 8	Gemcitabin	1250 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

Trofosfamid 150			
Tag	Substanz	Dosierung	Ablauf
1-10	Trofosfamid	150 mg	1-1-1
Zyklusdauer 28 Tage			

Trofosfamid 50			
Tag	Substanz	Dosierung	
1-28	Trofosfamid	50 mg	
Zyklusdauer 28 Tage			

Vinorelbin 30		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 8	Vinorelbin	30 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 02.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)

Vinorelbin 70 oral		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19	Vinorelbin	23,3 mg/m ² KOF
Zyklusdauer 28 Tage		

Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden (1).

Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms beim Mann sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen (Ausnahme Aromatasehemmer, die bei TNBC nicht relevant sind (1)).

Die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (2) schlagen darüber hinausgehend bei metastasiertem Mammakarzinom bei BRCA1/2 Mutation die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor (Olaparib, LoE 1b, GOR A; Talazoparib, LoE 1b, GOR B) vor (2). Bei PD-L1 positivem TNBC wird die Gabe eines Checkpoint-Inhibitors (Atezolizumab) empfohlen (LoE 1b, GOR B – allerdings in der First-line-Therapie (2)).

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Da es aufgrund der Heterogenität der Erkrankung, der Patientinnen und der Vorbehandlungen keine klaren Vorgaben für die 3. Chemotherapielinie geben kann, werden die Therapien auch sehr individuell durchgeführt. Hier liegt es im Ermessen und den Erfahrungen der verantwortlichen Onkologen, welche Therapie aus dem möglichen Repertoire zusammen mit der Patientin ausgewählt wird. Selbstverständlich muss die Therapie unter strikter Berücksichtigung des Zustandes der Patientin und unter kontinuierlicher Überprüfung des therapeutischen Index durchgeführt werden (1;2).

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (letzter Zugriff: 1. März 2021). AWMF-Register Nr. 032/045OL. Langversion 4.3, Februar 2020.
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V (AGO): Kommission Mamma: Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> (letzter Zugriff: 1. März 2021). Guidelines Breast, Version 2020.1D.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2021-B-023

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei/in der „Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)“ Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Patient*innen mit triple negativem Mammakarzinom haben eine ungünstige Prognose. Standard beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC) bei Patient*innen, die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben, ist eine

- Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von
 - Zielen und Wertvorstellungen der Patient*innen
 - Vortherapien, Komorbidität, Metastasierungsart und -lokalisation
 - PARP-Inhibitoren bei Nachweis von BRCA1/2 Mutationen
 - Atezolizumab beim Nachweis einer PD-L1-Expression (IC-Score) $\geq 1\%$.

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)

Fragestellung

In die Fragestellung wurden explizit Männer aufgenommen. Das triple negative Mammakarzinom ist bei Männern selten, die große Mehrzahl der virilen Mammakarzinome ist HR+. Ausnahme ist das hereditäre, BRCA2 mutierte Mammakarzinom, das bis zu 10% der Mammakarzinome bei Männern ausmacht. Dennoch ist auch diese Gruppe so klein, dass eigene Daten randomisierter Studien nicht vorliegen (und nicht vorliegen werden).

Stand des Wissens

Als triple negativ werden Mammakarzinome mit fehlender Expression von Östrogenrezeptor (ER, <1% positive Zellen), Progesteronrezeptor (PR <1% positive Zellen) und HER-2 (Score ≤ 2 und FISH negativ) klassifiziert. Das triple-negative Mammakarzinom ist biologisch heterogen. Beim invasiven Karzinom vom nicht-spezialen Typ (NST) entspricht das triple-negative Karzinom häufig dem molekularen Subtyp „basallike“. Diese Patient*innen haben eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Rezidivrisiko [1-4]. Die schlechte Prognose der Patient*innen mit triple-negativem Mammakarzinom im Vergleich zu den anderen Subtypen des Mammakarzinoms ist wesentlich durch die ungünstige Tumorbiologie und, mit Ausnahme der Poly(ADP-ribose)-Polymerasen Inhibitoren (PARPi) bei gBRCAmt und Atezolizumab bei PD-L1+, durch das Fehlen zielgerichteter Therapiemöglichkeiten bedingt [5]. In einer aktuellen Übersicht liegt die Ansprechrate bei 23%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 5,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 17,5 Monaten [6].

Wirksam sind Zytostatika derselben Substanzklassen, die auch bei anderen Subgruppen des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt werden, einschl. Mikrotubulus-Inhibitoren, Anthrazyklinen, Alkylanzien und Nukleosid-Analoga, auch in Kombination. Eine gBRCAmt ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine Chemotherapie allgemein, beim mTNBC insbesondere auch für ein Ansprechen auf Platinderivate [1-4].

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)

Standard-verändernde Erweiterungen der Therapieoptionen in den letzten Jahren basieren auf dem Nachweis von Biomarkern:

PARPi beim Nachweis von BRCA1/2 Keimbahn-Mutationen

Grundlage der Zulassung von Olaparib war OlympiAD, eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie beim gBRCA-mutierten, fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom nach Chemotherapie mit Anthrazyklin und Taxanen. Die Randomisierung der 302 eingeschlossenen Patient*innen erfolgte 2:1 zugunsten von Olaparib. Per Studienprotokoll erlaubte Zytostatika waren Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin. Olaparib führte gegenüber der Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate (58 vs 22%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 7,0 vs 4,2 Monate; HR 0,58; p=0,0009) und zur Reduktion schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 (38,0 vs 49,5%). Die Überlebenszeit wurde in der Gesamtstudienpopulation nicht verlängert (Median 19,3 vs 17,1 Monaten; HR 0,90) [7, 8]. Die Lebensqualität verschlechterte sich in der Olaparib-Gruppe signifikant später als in der Kontrollgruppe.

Im AMNOG-Verfahren wurde für Olaparib der Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgelegt.

Gleich gute Ergebnisse im Vergleich zu einer Standard-Monochemotherapie erreichte Talazoparib in der EMBRACA-Studie [9].

Atezolizumab beim PD-L1-positiven Mammakarzinom

Grundlage der Zulassung war die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie IMpassion130 zum Vergleich von *nab*-Paclitaxel + Atezolizumab vs *nab*-Paclitaxel. Atezolizumab führte in der Population der Patient*innen mit einer PD-L1-Expression der Tumor-infiltrierenden Immunzellen, die >1% der Tumorfläche ausmachen (PD-L1+), zur Steigerung der Remissionsrate (56 vs 45,9%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 7,5 vs 5,3 Monate; HR 0,63; p<0,001) und der

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)

Gesamtüberlebenszeit (Median 25,0 vs 18,0 Monate; HR 0,71; p=0,0133). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im Atezolizumab-Arm mit 48,7 vs 42,2% höher als im Kontrollarm [10, 11].

Im AMNOG-Verfahren wurde für Atezolizumab der Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgelegt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in einer Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes eingeschlossen.

Referenzen

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2019. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf
2. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
3. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
4. Cardoso F, Senkus E, Costa A al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)

5. Weide R, Rendenback B, Laubenstein HP et al.: Verbesserungen im Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom sind beschränkt auf Tumoren mit positivem Hormonrezeptor und/oder HER2-Expression. Überlebensanalyse von 1.318 Patientinnen, die zwischen 1995 und 2017 in onkologischen Schwerpunktpraxen behandelt wurden. DGHO Jahrestagung 2017. <https://www.karger.com/Article/Pdf/492737>
6. Taran FA, Fasching PA, Volz B et al.: Overall survival of metastatic breast cancer patients –data from the PRAEGNANT breast cancer registry. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2017. http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_OS_of_metastatic_breast_cancer_patients.pdf ,
7. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450)
8. Robson ME, Tung N, Conte P et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:558-566, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012)
9. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA et al.: Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol 31:1526-1535, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.08.2098](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098)
10. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 379:2108–2121, 2018. DOI:[10.1056/NEJMoa1809615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615)
11. Emens LA, Cruz C, Eder JP et al.: Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. JAMA Oncol 5:75-82, 2018. DOI: [10.1001/jamaoncol.2018.4224](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4224)