Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 20.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 2
Abbildungsverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen 7
1.1 Administrative Informationen 7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie 10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen 12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 30

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen 7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels 7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet) 10
Tabelle 1-7: (Teil-)Populationen und zweckmäßige Vergleichstherapien 13
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen 14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 29

Abbildungsverzeichnis

Es sind keine Abbildungen enthalten.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT3	5-Hydroxytryptamin Typ 3
Alpha-ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
AD	Absolute Differenz
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
aTNBC	Nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom (Advanced Triple-Negative Breast Cancer)
AWG	Anwendungsgebiet
BRCA	BReast CAncer
CINV	Chemotherapie-induzierte/s Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-Item Core Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer Module
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Level Health State Utility Index
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung

	(EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Colony-Stimulating Factor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor-positiv
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Antigen KI-67
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intention to Treat
mSAF	Modified Safety
mTNBC	Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom (Metastatic Triple-Negative Breast Cancer)
nab	An Albumin gebundene Nanopartikel (Nanoparticle Albumin Bound)
NK-1	Neurokinin-1
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PEG	Polyethylenglykol
PGI-C	Patient’s Global Impression of Change

PGI-S	Patient’s Global Impression of Severity
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PLD	PEG-liposomales Doxorubicin
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcomes)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SG	Sacituzumab govitecan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TFST	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-Negative Breast Cancer)
TPC	Therapie nach Wahl der Ärztin/des Arztes (Treatment of Physician's Choice)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT1A1	UDP-Glucuronosyltransferase 1A1
ULN	Obergrenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences Ireland UC
Anschrift:	Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	**Sacituzumab govitecan**
Handelsname:	**Trodelvy®**
ATC-Code:	**L01FX17**
Arzneistoffkatalog (*ASK*)-Nummer	**42763-2**
Pharmazentralnummer (*PZN)*	**17604305**
ICD-10-GM-Code	C50 (Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma])
Alpha-ID	I102088 (C50.0), I111628 (C50.0), I30188 (C50.0), I30192 (C50.0), I30186 (C50.0), I30187 (C50.0), I30191 (C50.0), I30193 (C50.0), I30190 (C50.0), I102998 (C50.1), I30194 (C50.1), I30196 (C50.1), I30195 (C50.1), I102970 (C50.2), I30197 (C50.2), I30198 (C50.2), I102971 (C50.3), I30199 (C50.3), I30200 (C50.3), I102972 (C50.4), I30201 (C50.4), I30202 (C50.4), I102973 (C50.5), I30203 (C50.5), I30204 (C50.5), I102974 (C50.6), I102999 (C50.6), I30205 (C50.6), I30206 (C50.6), I102868 (C50.8), I102867 (C50.8), I102975 (C50.8), I102639 (C50.8), I102866 (C50.8), I105065 (C50.8), I30207 (C50.8), I110488 (C50.9), I102638 (C50.9), I110550 (C50.9), I110820 (C50.9), I110819 (C50.9), I85465 (C50.9), I107602 (C50.9), I18062 (C50.9), I18054 (C50.9), I11608 (C50.9), I18059 (C50.9), I18053 (C50.9), I11611 (C50.9), I67758 (C50.9), I18063 (C50.9), I74771 (C50.9), I125298 (C50.9), I74657 (C50.9),

	I67683 (C50.9), I74347 (C50.9), I74679 (C50.9), I74678 (C50.9), I11610 (C50.9), I18058 (C50.9), I18055 (C50.9), I74672 (C50.9), I67684 (C50.9), I18061 (C50.9), I18052 (C50.9), I11609 (C50.9), I127392 (C50.9), I108851 (C50.9), I108852 (C50.9), I18056 (C50.9), I127393 (C50.9), I18057 (C50.9), I18060 (C50.9), I18064 (C50.9), I74772 (C50.9)
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Trodelvy® ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, TNBC), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).	22.06.2026	A
a: Angabe „A" bis „Z". Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue

Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet" „kein weiteres Anwendungsgebiet" ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Trodelvy® ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1).	22.11.2021
Trodelvy® ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	26.07.2023
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Patient/-innen mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (Advanced Triple-Negative Breast Cancer,	• Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus: o Doxorubicin *oder*

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
	aTNBC[c]), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind.	○ Doxorubicin liposomal (nur für Patient/-innen mit metastasierendem Mammakarzinom) *oder* ○ Epirubicin *oder* ○ Docetaxel (nur für Patientinnen) *oder* ○ Paclitaxel (nur für Patient/-innen mit metastasierendem Mammakarzinom) *oder* • Capecitabin (kommt nur für Patient/-innen, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage) *oder* • Vinorelbin (kommt nur für Patient/-innen, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) *oder* • Eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie (vorbehaltlich der Aufnahme der Platinderivate (Cisplatin/Carboplatin) beim rezidivierten/metastasierten triple-negativen oder BRCA-mutierten Mammakarzinom in die Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI/Teil A zu einem Zeitpunkt vor der Beschlussfassung über die Nutzenbewertung[d])
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]
Kodierung[a]	Kurzbezeichnung	

b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Im Folgenden wird die Abkürzung aTNBC für „Advanced Triple-Negative Breast Cancer“ verwendet. In Analogie zu der in den ABC 6 Guidelines und ABC 7 Guidelines verwendeten Definition von „Advanced Breast Cancer“ umfasst aTNBC sowohl das nicht resezierbare lokal fortgeschrittene TNBC als auch das metastasierte TNBC. Damit schließt der Begriff aTNBC die klinischen Situationen ein, in denen eine kurative Therapie nicht möglich ist und palliative sowie supportive Behandlungsansätze im Vordergrund stehen. Die Bezeichnung „Advanced Triple-Negative Breast Cancer“ wird zudem in der für das Anwendungsgebiet maßgeblichen Publikation zur ASCENT-03-Studie verwendet, sodass die Einführung der Abkürzung aTNBC im vorliegenden Kontext auch der Terminologie aktueller klinischer Studien zu SG entspricht.

d: Die Aufnahme der Platinderivate (Cisplatin/ Carboplatin) beim triple-negativen Mammakarzinom in frühen und rezidivierten/metastasierten Stadien in die Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI/Teil A ist mit der Änderung am 22. April 2026 in Kraft getreten.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 11.12.2025 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA (Vorgangsnummer 2025-B-281) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet die in Tabelle 1-6 dargestellte zVT bestimmt.

Gilead Sciences GmbH folgt der Festlegung des G-BA und wählt:

- Bei Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck: Eine Taxan-haltige systemische Monotherapie bestehend aus Paclitaxel (nur für Patient/-innen mit metastasierendem Mammakarzinom)
- Bei Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck: Eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Kombinationstherapie bestehend aus Carboplatin und Gemcitabin

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die

sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Patientenpopulationen

Aufgrund distinkter Therapiesituationen in der klinischen Praxis, unterschiedlicher Patientencharakteristika, sowie konsistenter Effektmodifikationen in der Studie ASCENT-03 werden im vorliegenden Dossier Teilpopulationen nach Remissionsdruck unterschieden (Tabelle 1-7), die sich in der Umsetzung aus den im Rahmen des Vergleichsarms der Studie ASCENT-03 verwendeten nutzenbewertungsrelevanten Therapieoptionen nach Maßgabe der Ärztin/des Arztes ergeben (Paclitaxel- bzw. Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation).

Tabelle 1-7: (Teil-)Populationen und zweckmäßige Vergleichstherapien

(Teil-)Population	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**
Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck: Paclitaxel-Teilpopulation	Eine Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus Paclitaxel (nur für Patient/-innen mit metastasierendem Mammakarzinom)
Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck: Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation	Eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie
Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)	Eine Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus Paclitaxel (nur für Patient/-innen mit metastasierendem Mammakarzinom), oder eine platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie
Es werden nur die zVT-Optionen aufgeführt, die für die Ableitung des Zusatznutzens relevant sind. Zur Vereinfachung der Nomenklatur wird in den Ergebnistabellen und der Vertextung die jeweilige Umsetzung der Teilpopulationen in der Studie ASCENT-03 verwendet, entsprechend “Paclitaxel-Teilpopulation” für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck sowie “Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation" für Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck.	

In den jeweiligen Populationen ist die durch den G-BA festgelegte zVT korrekt umgesetzt. Die Unterscheidung nach Teilpopulationen erfolgt auf Basis des Remissionsdrucks. Dies begründet sich wie folgt.

1. Der Remissionsdruck bestimmt grundsätzlich die Therapiesituation der Patient/-innen: Eine Polychemotherapie ist laut allen relevanten Leitlinienempfehlungen (S3, AGO und ESMO) nur bei Patient-/innen mit hohem Remissionsdruck zur Erzielung einer schnellen Remission indiziert, beispielsweise aufgrund von ausgeprägter Symptomatik, viszeraler Krise oder aggressivem Tumorverhalten (siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.1). Ein aggressiveres Krankheitsbild im entsprechenden Patientenkollektiv spiegelt sich auch in der Studie ASCENT-03 wider (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1). Im Vergleich zwischen der Carboplatin+Gemcitabin- und der Paclitaxel-Teilpopulation ist dies zunächst durch ein jüngeres Alter der Patient/-innen (Medianes Alter: 53 vs. 58 Jahre) und einer Diagnose in früheren Brustkrebsstadien gekennzeichnet (Brustkrebsstadium I–III bei Primärdiagnose: 81,5 % vs. 52,6 %). Darüber hinaus erleiden die Patient/-innen schneller ein Rezidiv, was sich in einem kürzeren

krankheitsfreien Intervall widerspiegelt (Rezidiv innerhalb von 6−12 Monaten nach Behandlung im kurativen Setting: 24,9 % vs. 6,2 %). Aufgrund der Diagnose in früheren Stadien (d. h. seltener de-novo) und dem kürzeren krankheitsfreiem Intervall sind die Patient/-innen stärker vorbehandelt (Vorherige Krebstherapie: 76,7 % vs. 45,4 %), mit schlechterer Prognose. Zudem verschlechtert das häufigere Auftreten von Lungenmetastasen (63,9 % vs. 51,5 %) die Prognose weiter.

2. Gezeigte Effektmodifikation: In der Studie ASCENT-03 liegt ein konsistentes Muster an fazitrelevanten Effektmodifikationen zwischen beiden Teilpopulationen vor (Interaktionstest OS: p = 0,0148; PFS: p = 0,0048; PFS2: p = 0,0154; TFST: p = 0,0170; schwere UE: p = 0,0016) (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2).

In der Gesamtschau erfolgt aufgrund der abweichenden Therapiesituation in der klinischen Praxis eine Unterscheidung nach Teilpopulationen, welche durch die vorliegenden Effektmodifikationen einschließlich im Gesamtüberleben als sachgerecht bestätigt wird.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 1-8 werden die Ergebnisse der Studie ASCENT-03, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Endpunkt-kategorie **Endpunkt**	**Paclitaxel-Teilpopulation**	**Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation**	**Paclitaxel/ Carboplatin+ Gemcitabin Teilpopulation (ergänzend)**	**Ableitung des Zusatznutzen**
	Behandlungseffekt SG vs. TPC[a] **HR [95-%-KI]; p-Wert**			
Mortalität				
OS	**0,476** **[0,284; 0,799]** **0,0034** **AD:** **+ 10,35** **Monate**	1,033 [0,760; 1,404] 0,8295	0,833 [0,641; 1,081] 0,1778 Interaktion nach TPC-Subgruppe: p = **0,0148**	Paclitaxel-Teilpopulation: **Erheblicher Zusatznutzen** Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation: Nicht belegt
Morbidität				
PFS	**0,325** **[0,185; 0,570]** **< 0,0001**	0,792 [0,580; 1,081] 0,1410	**0,664** **[0,510; 0,864]** **0,0022**	Paclitaxel-Teilpopulation**:** **Erheblicher Zusatznutzen**
PFS2 (ergänzend)	**0,417** **[0,247; 0,705]** **0,0008**	0,805 [0,602; 1,076] 0,1447	**0,692** **[0,540; 0,887]** **0,0035**	

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Paclitaxel-Teilpopulation	Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation	Paclitaxel/ Carboplatin+ Gemcitabin Teilpopulation (ergänzend)	Ableitung des Zusatznutzen
	Behandlungseffekt SG vs. TPC[a] HR [95-%-KI]; p-Wert			
TFST (ergänzend)	**0,349 [0,219; 0,557] < 0,0001**	**0,807 [0,616; 1,057] 0,0464**	**0,661 [0,524; 0,833] 0,0004**	
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand[b]				
***EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome*[b]**				
Einzelsymptom Diarrhoe	1,66 [0,98; 2,82] 0,079	**2,71 [1,88; 3,91] < 0,001**	**2,36 [1,75; 3,18] < 0,001**	Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation: Zusatznutzen nicht belegt
Einzelsymptom Dyspnoe	0,58 [0,32; 1,06] 0,118	**0,53 [0,36; 0,79] 0,003**	**0,56 [0,40; 0,77] < 0,001**	
***EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen*[b]**				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1,30 [0,80; 2,10] 0,102	**1,89 [1,38; 2,59] < 0,001**	**1,73 [1,34; 2,24] < 0,001**	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[b]				
EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen[b]				Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	1,26 [0,73; 2,19] 0,302	**1,45 [1,01; 2,07] 0,039**	**1,39 [1,03; 1,86] 0,039**	
Sicherheit[c]				
Gesamtraten UE				Paclitaxel-Teilpopulation**:** Zusatznutzen nicht belegt Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation: **Beträchtlicher Zusatznutzen**
UE (ergänzend)	1,267 [0,826; 1,944] 0,2754	1,244 [0,965; 1,604] 0,0771	1,246 [1,002; 1,548] 0,0424	
SUE	1,234 [0,504; 3,024] 0,6547	0,792 [0,515; 1,217] 0,2824	0,827 [0,561; 1,218] 0,3285	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	**1,789 [1,003; 3,191] 0,0459**	**0,633 [0,473; 0,847] 0,0017**	0,820 [0,636; 1,057] 0,1165	
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,450 [0,126; 1,611] 0,2086	**0,163 [0,061; 0,434] < 0,0001**	**0,213 [0,100; 0,456] < 0,0001**	

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Paclitaxel-Teilpopulation	Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation	Paclitaxel/ Carboplatin+ Gemcitabin Teilpopulation (ergänzend)	Ableitung des Zusatznutzen
	Behandlungseffekt SG vs. TPC[a] HR [95-%-KI]; p-Wert			

Analysesets: mITT (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität); mSAF (Sicherheit)

Datenschnitte: Die Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte basieren auf dem letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026. Für die patientenberichteten Endpunkte werden im Dossier Analysen zum Datenschnitt vom 27. Oktober 2025 dargestellt, da die Daten zum Datenschnitt vom 22. April 2026 erst kurz vor Dossiereinreichung vorlagen. Sämtliche Analysen zum letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026, einschließlich für die patientenberichteten Endpunkte, sind in Anhang 4-G abgelegt.

a: Nab-Paclitaxel ist nicht Teil der zVT, sodass Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit nab-Paclitaxel gewählt wurde, nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von SG geeignet sind und somit aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen ausgeschlossen werden. Entsprechend der Ausführung in Modul 4, Abschnitt 4.2.1, bestehen maßgebliche klinische Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor der Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Demnach wird der Zusatznutzen von SG im vorliegenden Dossier separat für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet. Die gesamte Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population wird lediglich ergänzend dargestellt.

b: Für die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind nur fazitrelevante Ergebnisse dargestellt.

c: Zeit bis zum ersten Ereignis. Häufige UE nach SOC und PT sind in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.7, dargestellt.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck (Paclitaxel-Teilpopulation)

Mortalität

In der Paclitaxel-Teilpopulation wurde das Sterberisiko unter SG statistisch signifikant um 52,4 % reduziert (HR [95-%-KI]: 0,476 [0,284; 0,799]; p = 0,0034). Die mediane Überlebenszeit verlängerte sich erheblich um 10,4 Monate (SG-Arm: 28,7 Monate vs. TPC-Arm: 18,3 Monate).

Der Vorteil im OS ist durch per Studiendesign angelegtes Cross-Over auf SG im Vergleichsarm potenziell deutlich unterschätzt. Erstens erhielten von 73 % der Patient/-innen mit erster Folgetherapie 85 % SG. Diese Anteile gehen jeweils deutlich über die Versorgungsanteile in der klinischen Praxis hinaus. Zweitens ist SG in der Zweitlinientherapie nur für Patient/-innen mit zuvor ≥ 2 systemischen Therapien zugelassen und empfohlen. Für die 51,1 % de-novo-Patient/-innen im Vergleichsarm der Paclitaxel-Teilpopulation ist folglich nicht regelhaft davon auszugehen, dass sie in der klinischen Praxis eine Therapie mit SG erhalten und im in der Studie beobachteten Ausmaß von einer innovativen Folgetherapie profitiert hätten. Für eine ausführlichere Diskussion wird auf Modul 4, Abschnitt 4.4.2, verwiesen.

Das aTNBC ist eine aggressive Tumorerkrankung mit begrenzter Lebenserwartung betroffener Patient/-innen und hohem ungedeckten therapeutischen Bedarf. Vor dem Hintergrund der erheblichen Reduktion des Sterberisikos, der klinisch relevanten, deutlichen Verlängerung des

medianen Überlebens sowie der potenziellen Unterschätzung des Therapieeffekts durch Cross-Over ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Paclitaxel-Teilpopulation war das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 67,5 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,325 [0,185; 0,570]; p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zur Progression oder Tod verlängerte sich erheblich um 7,3 Monate (SG-Arm: 12,7 Monate vs. TPC-Arm: 5,4 Monate).

Weitere erhebliche Vorteile unter SG zeigten sich im Risiko, eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben (PFS2, HR [95-%-KI]: 0,417 [0,247; 0,705]; p = 0,0008; medianes PFS2, SG-Arm: 23,5 Monate vs. TPC-Arm: 12,5 Monate) sowie in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (HR [95%-KI]: 0,349 [0,219; 0,557]; p < 0,0001; medianes TFST, SG-Arm: 15,9 Monate vs. TPC-Arm: 7,6 Monate). In den Symptomskalen patientenberichteter Fragebögen zeigten sich keine relevanten Unterschiede.

In der palliativen Therapiesituation des aTNBC ist das Hinauszögern des Fortschreitens der Erkrankung und damit assoziierter patientenrelevanter Folgen eines der Haupttherapieziele. Patient/-innen unter SG profitieren von einem erheblich verringerten Risiko, eine erste bzw. zweite Krankheitsprogression oder Tod zu erleiden sowie einer erheblichen Verlängerung in der medianen Zeit bis zur ersten Folgetherapie. In der vorliegenden Situation der Verzerrung des Therapieeffekts im OS durch Cross-Over (s. Mortalität) ist das PFS2 zudem ein potenziell weniger unterschätztes Maß für den Therapieeffekt. Die Vorteile im PFS2 weisen auf einen hohen klinischen Nutzen im Kontext der Behandlungssequenz hin. In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich insgesamt ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23). Ein Zusatznutzen ist **nicht belegt**.

Sicherheit

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigten sich in den Gesamtraten jeglicher UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der numerische Effekt in der Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE ist konsistent mit den erheblichen signifikanten Vorteilen in der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation sowie der Gesamtpopulation (s. nachfolgende Abschnitte).

In der Analyse der Gesamtrate an schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich zwischen den Behandlungsarmen ein geringer Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 1,789 [1,003; 3,191]; p = 0,0459), der entsprechend des bereits bekannten Sicherheitsprofils von SG auf vermehrtes Auftreten von Neutropenien sowie Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zurückzuführen ist.

Neutropenien führten in keinem Fall zu einem Behandlungsabbruch. In der klinischen Praxis kann das Auftreten von Neutropenien gemäß Fachinformation durch Primärprophylaxe

reduziert werden. Gastrointestinale Komplikationen sind bekannte Nebenwirkungen in onkologischen Indikationen, in der Regel transient und therapeutisch adressierbar. Die Mehrheit der Ereignisse war von leichtem bis moderatem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 und 2). In der PT Diarrhoe traten Ereignisse nur bei vereinzelten Patient/-innen wiederholt auf.

In der Gesamtschau bestätigen die Ergebnisse das bekannte Nebenwirkungsprofil von SG. Es ergibt sich insgesamt **kein Zusatznutzen** in der Endpunktkategorie Sicherheit.

Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation)

Mortalität

In der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich für das OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95-%-KI]: 1,033 [0,760; 1,404]; p = 0,8295). Analog zur Paclitaxel-Teilpopulation ist der Therapieeffekt von SG durch per Studiendesign angelegtes Cross-Over auf SG im Vergleichsarm potenziell deutlich unterschätzt. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist der Zusatznutzen **nicht belegt**.

Morbidität

In der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigten sich im PFS und PFS2 keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die TFST zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung unter SG (HR [95-%-KI]: 0,807 [0,616; 1,057]; p=0,0464).

In der patientenberichteten Symptomatik liegt im EORTC QLQ-C30 für das Einzelsymptom Dyspnoe ein beträchtlicher Vorteil für SG vor (HR [95%-KI]: 0,53 [0,36; 0,79]; p = 0,003). Für das Einzelsymptom Diarrhoe wurde ein Unterschied zuungunsten von SG beobachtet (HR [95%-KI]: 2,71 [1,88; 3,91]; p < 0,001). Ebenso zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von SG im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (HR [95%-KI]: 1,89 [1,38; 2,59]; p < 0,001).

Der Effekt in der Symptomskala zu Diarrhoe wird dezidierter unter den Sicherheitsergebnissen berücksichtigt. Bei Betrachtung der Daten im Zeitverlauf ist keine nachhaltige Verschlechterung ersichtlich (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Vorteile im Einzelsymptom Dyspnoe sind aufgrund der ernstzunehmenden Symptomatik von hoher Patientenrelevanz.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 liegt für die Funktionsskala Körperbild ein geringer Unterschied zuungunsten von SG vor (HR [95%-KI]: 1,45 [1,01; 2,07]; p = 0,039). Weder für die weiteren Funktionsskalen der EORTC-Fragebögen noch für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 liegen fazitrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **nicht belegt**.

Sicherheit

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigt sich in der Gesamtrate an schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein beträchtlicher Vorteil von SG im Vergleich zu TPC (HR [95-%-KI]: 0,633 [0,473; 0,847]; p = 0,0017). Weiterhin besteht ein erheblicher Vorteil für die Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE (HR [95-%-KI]: 0,163 [0,061; 0,434] p = 0,0001). Für die Gesamtraten jeglicher UE sowie SUE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In den Analysen der häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich sowohl positive Effekte als auch negative Effekte von SG im Vergleich zu TPC, wobei sich insbesondere Vorteile in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Nachteile in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gegenüberstehen.

Gastrointestinale Komplikationen wurden bereits im Rahmen der Paclitaxel-Teilpopulation thematisiert. Die Ausführungen gelten analog. Die meisten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren von leichter bis moderater Ausprägung (CTCAE-Grad 1 und 2) und führten lediglich in einem Fall zu einem Therapieabbruch.

Vorteile unter SG in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems lagen bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Vorteilen im erheblichen Ausmaß für die PT Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie gingen jeweils mit absoluten Risikodifferenz von 15-30 Prozentpunkten einher (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.7.3). Die Auswirkungen dieser schweren Nebenwirkungen von Carboplatin+Gemcitabin können vielfältig sein und reichen von Abgeschlagenheit, Schwindelgefühl, Kurzatmigkeit, Herzrasen sowie einem erhöhten Risiko für Infektionen und Blutungen bis hin zu Organschäden.

In Übereinstimmung damit ist der erhebliche Vorteil von SG in der Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund UE auf die genannten Nebenwirkungen zurückzuführen. Unter anderem brachen 11,5 % der Patient/-innen die Therapie wegen UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ab.

In der Gesamtschau überwiegen hinsichtlich der Endpunktkategorie Sicherheit die Vorteile von SG deutlich. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für SG gegenüber Carboplatin+Gemcitabin.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

Aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika, distinkter Therapiesituationen in der klinischen Praxis, sowie konsistenter Effektmodifikationen für das Subgruppenmerkmal TPC in der Studie ASCENT-03 wird im vorliegenden Dossier nach Paclitaxel- und Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulationen unterschieden (siehe oben).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Ebene der Teilpopulationen. Ergebnisse der Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population werden nachfolgend ergänzend beschrieben. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse den abgeleiteten Zusatznutzen nach Teilpopulationen.

Mortalität

In der Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich für das OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95-%-KI]: 0,833 [0,641; 1,081]; p = 0,1778). Entsprechend der Ausführungen bei der Paclitaxel-Teilpopulation ist der Therapieeffekt durch per Studiendesign angelegtes Cross-Over auf SG im Vergleichsarm potenziell deutlich unterschätzt.

In präspezifizierten Subgruppenanalysen liegt eine Effektmodifikation für die TPC vor (Interaktionstest: p = 0,0148).

Morbidität

Das Risiko, eine Progression zu erleiden oder zu versterben, war unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 33,6 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,664 [0,510; 0,864]; p = 0,0022). Weitere beträchtliche Vorteile unter SG zeigten für das PFS2 (HR [95-%-KI]: 0,692 [0,540; 0,887]; p = 0,0035) und die TFST (HR [95%-KI]: 0,661 [0,524; 0,833]; p = 0,0004).

Für das PFS, PFS2 sowie die TFST liegt in präspezifizierten Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation für die TPC vor (Interaktionstest PFS: p = 0,0048; PFS2: p = 0,0154; TFST: p = 0,0170).

In der patientenberichteten Symptomatik liegt im EORTC QLQ-C30 für das Einzelsymptom Dyspnoe ein beträchtlicher Vorteil für SG vor (HR [95%-KI]: 0,56 [0,40; 0,77]; p< 0,001). Für das Einzelsymptom Diarrhoe wurde ein Unterschied zuungunsten von SG beobachtet (HR [95%-KI]: 2,36 [1,75; 3,18]; p < 0,001). Ebenso zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von SG im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (HR [95%-KI]: 1,73 [1,34; 2,24]; p < 0,001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 liegt für die Funktionsskala Körperbild ein geringer Unterschied zuungunsten von SG vor (HR [95%-KI]: 1,39 [1,03; 1,86]; p = 0,039). Weder für die weiteren Funktionsskalen der EORTC-Fragebögen noch für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 liegen fazitrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Sicherheit

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population liegt ein erheblicher Vorteil für die Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE vor (HR [95-%-KI]: 0,213 [0,100; 0,456]; p < 0,0001). Für die Gesamtraten schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie SUE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In präspezifizierten Subgruppenanalysen liegt für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) eine Effektmodifikation für die TPC vor (Interaktionstest: p = 0,0016).

In den Analysen der häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich sowohl positive Effekte als auch negative Effekte von SG im Vergleich zu TPC, wobei sich insbesondere Vorteile in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Nachteile in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gegenüberstehen. Die Ausführungen zum Sicherheitsprofil nach Teilpopulationen (siehe oben) gelten für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population analog.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Erwachsene Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind. <u>Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck</u> (Paclitaxel-Teilpopulation)	ja
A	Erwachsene Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind. <u>Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck</u> (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation)	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patient/-innen mit aTNBC haben eine schlechte Prognose und einen hohen Bedarf an innovativen therapeutischen Optionen, insbesondere bei PD-(L)1 negativen Tumoren. Für Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-(L)1 nicht geeignet sind, stellt eine Erstlinientherapie mit SG eine zielgerichtete und wirksame Erweiterung der bisherigen Therapieoptionen dar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen distinkte Therapiesituationen nach Teilpopulationen in Abhängigkeit des Remissionsdrucks vor. Im bisher verfügbaren Spektrum an therapeutischen Optionen kommen regelhaft Monochemotherapien zum Einsatz, Polychemotherapien sind nur bei Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck zur Erzielung einer schnellen Remission indiziert, beispielsweise aufgrund von ausgeprägter Symptomatik, viszeraler Krise oder aggressivem Tumorverhalten.

Da sich diese Unterscheidung auch in unterschiedlichen Patientencharakteristika und konsistenten Effektmodifikationen in der pivotalen Studie ASCENT-03 widerspiegelt (Interaktionstest nach TPC: OS, $p = 0{,}0148$; PFS, $p = 0{,}0048$; PFS2, $p = 0{,}0154$; TFST, $p = 0{,}0170$; schwere UE, $p = 0{,}0016$), erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens getrennt nach Teilpopulationen, die sich aus den im Rahmen des Vergleichsarms verwendeten nutzenbewertungsrelevanten Therapieoptionen nach Maßgabe der Ärztin/des Arztes ergeben.

Für **Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck (Paclitaxel-Teilpopulation)** zeigen sich folgende patientenrelevante Effekte:

- Unter SG wird das Sterberisiko statistisch signifikant und klinisch relevant um 52,4 % reduziert und die mediane Überlebenszeit erheblich um 10,4 Monate verlängert. Der Vorteil im OS ist durch Cross-Over potenziell unterschätzt. Es liegt eine große und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor.

- Das Risiko, eine erste bzw. zweite Krankheitsprogression oder Tod zu erleiden wird unter SG erheblich um 67,5 bzw. 58,3 % reduziert. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie verlängert sich um 8,3 Monate. Die Vorteile im PFS2 weisen auf einen hohen klinischen Nutzen im Kontext der Behandlungssequenz hin. Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten weisen insgesamt auf anhaltende Symptomkontrolle und Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin.
- Die Daten zur Sicherheit bestätigen das etablierte Sicherheitsprofil von SG. Das Auftreten und die Handhabung der von Neutropenien sowie Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind Teil der klinischen Routine und therapeutisch adressierbar.

Vor dem Hintergrund der erheblichen Reduktion des Sterbe- und Progressionsrisikos, der klinisch relevanten, erheblichen Verlängerung des medianen Überlebens sowie einem etablierten Sicherheitsprofil ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für **Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation)** zeigen sich folgende patientenrelevante Effekte:

- In den primären Wirksamkeitsendpunkten zum Gesamtüberleben und PFS liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Analog zur Paclitaxel-Teilpopulation ist der Therapieeffekt von SG im OS durch Cross-Over potenziell unterschätzt.
- Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten weisen insgesamt auf anhaltende Symptomkontrolle und Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin.
- Unter SG wurde das Risiko für das Auftreten mindestens eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) statistisch signifikant um 36,7 % reduziert. Das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund von UE wurde statistisch signifikant um 83,7 % reduziert. Insbesondere konnten Ereignisse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems durch SG vermieden werden. Statistisch signifikante Vorteile unter SG für die PT Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie gingen jeweils mit absoluten Risikoreduktionen von 15–30 Prozentpunkten einher. Durch die Vermeidung dieser Nebenwirkungen liegt eine große und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor.

In der Gesamtschau ergibt sich durch ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil insbesondere in den Gesamtraten der schweren UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE bei vergleichbaren Wirksamkeitsergebnissen und Symptomkontrolle ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Brustkrebs (ICD-10: C50) ist mit rund 75.000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Das TNBC stellt einen besonders aggressiven Subtyp dar, der häufiger bei jüngeren Patient/-innen auftritt und mit größeren Tumoren, fortgeschritteneren Krankheitsstadien sowie einer ungünstigen Prognose assoziiert ist.

Das TNBC ist durch das Fehlen von Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptoren definiert. Aufgrund dieses molekularen Profils profitieren die Betroffenen weder von einer endokrinen noch von einer anti-HER2-Therapie. Gleichzeitig weist das TNBC häufig eine hohe Proliferationsrate auf, die die Aggressivität der Erkrankung widerspiegelt, aber zugleich ein Ansprechen auf Chemotherapien begünstigen kann.

Die Behandlung des aTNBC verfolgt einen palliativen Ansatz mit dem Ziel, das Überleben zu verlängern, Symptome zu kontrollieren und die Lebensqualität zu erhalten. Die Therapieauswahl erfolgt individuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, des Remissionsdrucks, vorausgegangener Therapien, molekularer Biomarker sowie der Präferenzen der Patient/-innen.

Ohne hohen Remissionsdruck empfiehlt die S3-Leitlinie die sequenzielle Monochemotherapie als Standard. Zwar können Polychemotherapien höhere Ansprechraten erzielen, sie zeigen jedoch keinen konsistenten Überlebensvorteil und gehen mit einer höheren Toxizität einher. Daher werden Kombinationstherapien auf Situationen mit hohem Remissionsdruck, wie rascher Tumorprogression, viszeraler Krise oder ausgeprägter Symptomlast, beschränkt und sollen zeitlich begrenzt eingesetzt werden. Insgesamt ist die Chemotherapie beim mTNBC trotz initial guter Ansprechraten mit kurzen progressionsfreien Intervallen und einem begrenzten Gesamtüberleben verbunden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das TNBC ist der aggressivste Subtyp des Mammakarzinoms und weist weiterhin eine ungünstige Prognose auf. Real-World-Daten aus dem deutschen OPAL-Register zeigen bei Patient/-innen mit metastasiertem TNBC unabhängig vom PD-L1-Status niedrige Raten für PFS und OS. Rund ein Viertel der Patient/-innen verstarb, bevor eine Zweitlinientherapie begonnen werden konnte. Dies unterstreicht den anhaltend hohen Bedarf an wirksameren Therapien.

SG erweitert als zielgerichtete ADC-Therapie die Behandlungsoptionen für Patient/-innen mit aTNBC, die bislang keine systemische Therapie der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1-/PD-L1-Inhibition nicht geeignet sind.

Die Evidenz beruht auf der Phase-III-Studie ASCENT-03, in der SG in der Erstlinie gegenüber einer Therapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin+Gemcitabin) untersucht wurde. Entsprechend wird SG in den AGO-Empfehlungen 2026 als evidenzbasierte Erstlinienoption bei PD-L1-negativem TNBC bzw. fehlender Eignung für eine Checkpoint-Inhibition empfohlen.

Im vorliegenden Nutzendossier zeigt SG bei Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck gegenüber Paclitaxel eine erhebliche Reduktion des Sterbe- und Progressionsrisikos sowie eine Verlängerung des Überlebens. Bei Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck weist SG gegenüber Carboplatin+Gemcitabin bei vergleichbarer Wirksamkeit ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil auf. Damit leistet SG einen klinisch relevanten Beitrag zur Deckung des weiterhin bestehenden therapeutischen Bedarfs beim aTNBC.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	SG als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind.	526 (521–531)
	a) Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck	363 (360–366)
	b) Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck	163 (162–165)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	SG als Monotherapie	Erwachsene Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind. <u>Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck</u> (Paclitaxel-Teilpopulation)	erheblich	363 (360–366)
A	SG als Monotherapie	Erwachsene Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind. <u>Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck</u> (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation)	beträchtlich	163 (162–165)

Entsprechend der Ausführung in Modul 4, Abschnitt 4.2.1, bestehen maßgebliche klinische Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor der Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Demnach wird der Zusatznutzen von SG im vorliegenden Dossier separat für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet. Die gesamte Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population wird lediglich ergänzend dargestellt.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Erwachsene Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind.	150.676,34 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)**	**Bezeichnung der Population/Patient engruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodie-rung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	Erwachsene Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind.	Doxorubicin	Gesamte Zielpopulation	2464,68–4.079,36 €
		PLD	Gesamte Zielpopulation	38.131,08 €
		Epirubicin	Gesamte Zielpopulation	5.687,80–6.751,20 €
		Docetaxel	Gesamte Zielpopulation	12.475,63 €
		Paclitaxel (drei-wöchentlich)	Gesamte Zielpopulation	17.791,53 €
		Paclitaxel (wöchentlich)	Gesamte Zielpopulation	22.654,78 €
		Capecitabin	Gesamte Zielpopulation	2.455,45 €
		Vinorelbin	Gesamte Zielpopulation	13.165,67−15.031,89 €
		Carboplatin +	Gesamte Zielpopulation	8.696,17 €
		Gemcitabin		10.172,74 €
		Gesamt		18.868,91 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung

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

Vorbeugende Behandlung

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

Neutropenie-Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer febrilen Neutropenie ab dem ersten Zyklus erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Die Behandlung von Nebenwirkungen erfordert eventuell eine vorübergehende Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung mit SG. Das empfohlene Schema für die Dosisreduktion ist und die empfohlenen Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen sind in der Fachinformation aufgeführt. Die Dosis von SG sollte nicht wieder erhöht werden, nachdem eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen vorgenommen wurde.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Anwendung von SG bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

Beeinträchtigung der Leber

Wenn SG bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber (Bilirubin ≤ 1,5-mal oberer Normwert [*Upper limit of Normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST]/Alaninaminotransferase [ALT] < 3-mal ULN) angewendet wird, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Die Sicherheit von SG bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Beeinträchtigung der Leber ist nicht erwiesen. SG wurde bei Patienten, mit einer der folgenden Eigenschaften, nicht untersucht: Patienten ohne Lebermetastasen mit einem Bilirubinwert im Serum von > 1,5-mal ULN, oder AST oder ALT > 3-mal ULN oder Patienten mit Lebermetastasen mit AST oder ALT > 5-mal ULN. Die Anwendung von SG bei diesen Patienten sollte vermieden werden.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Wenn SG Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsbeeinträchtigung verabreicht wird, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

SG wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [*Creatinine Clearance*, CrCl] < 15 ml/min) nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SG bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

Erste Infusion: Die Infusion soll über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht werden.

Nachfolgende Infusionen: Die Infusionen sollen über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden verabreicht werden, wenn vorherige Infusionen vertragen wurden.

Die Patienten müssen während jeder Infusion und mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion auf Anzeichen oder Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Neutropenie

SG kann eine schwere oder lebensbedrohliche Neutropenie verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In klinischen Studien mit SG wurden tödliche Infektionen im Zusammenhang mit einer Neutropenie beobachtet, besonders in den ersten beiden Behandlungszyklen.

Eine Primärprophylaxe mit G-CSF sollte ab dem ersten Behandlungszyklus bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer febrilen Neutropenie erwogen werden, z. B. bei älteren Patienten (insbesondere ab 65 Jahren), Patienten mit vorheriger Neutropenie, schlechtem Performance-Status, Organdysfunktion (einschließlich Nieren-, Leber- oder Herz-Kreislauf-Dysfunktion) oder mehreren Begleiterkrankungen. Die ANC während der Behandlung überwachen.

SG sollte nicht angewendet werden, wenn die ANC an Tag 1 eines beliebigen Zyklus unter 1 500/mm³ liegt oder wenn die Neutrophilenzahl an Tag 8 eines beliebigen Zyklus unter 1 000/mm³ liegt. SG sollte im Falle von neutropenischem Fieber nicht angewendet werden. Im Falle einer Neutropenie oder febrilen Neutropenie können Dosisanpassungen erforderlich sein. Neutropenie mit G-CSF behandeln und Prophylaxe in nachfolgenden Zyklen erwägen, je nach klinischer Indikation (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Diarrhö

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

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

Überempfindlichkeit

SG kann eine schwere und lebensbedrohliche Überempfindlichkeit verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Anaphylaktische Reaktionen wurden in klinischen Studien mit SG beobachtet, und die Anwendung von SG ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen SG kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Für Patienten, die SG erhalten, wird eine Prämedikation, einschließlich Antipyretika, H1- und H2-Blockern oder Corticosteroiden (z. B. 50 mg Hydrocortison oder Äquivalentes, in oraler oder intravenöser Formulierung), empfohlen. Die Patienten sollten während jeder Infusion von SG und nach Ende jeder Infusion mindestens 30 Minuten lang engmaschig im Hinblick auf Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion beobachtet werden. Die Infusionsrate von SG sollte reduziert bzw. die Infusion unterbrochen werden, wenn beim Patienten eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftritt. Wenn lebensbedrohliche Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten, sollte SG dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Übelkeit und Erbrechen

SG ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine vorbeugende antiemetische Behandlung mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason entweder mit einem 5-Hydroxytryptamin-3[5-HT3]-Rezeptor-Antagonisten oder mit einem Neurokinin-1[NK-1]-Rezeptor-Antagonisten sowie mit anderen Arzneimitteln gemäß Indikation) wird zur Vorbeugung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen (CINV) empfohlen.

SG sollte nicht angewendet werden, wenn zum Zeitpunkt der geplanten Verabreichung der Behandlung Übelkeit Grad 3 oder Erbrechen Grad 3 – 4 vorliegt. Die Behandlung sollte mit weiteren unterstützenden Maßnahmen und nur dann fortgesetzt werden, wenn sich die Symptome auf ≤ Grad 1 gebessert haben (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Je nach klinischer Indikation können weitere Antiemetika angewendet und andere unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Alle Patienten sollten Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit klaren Anweisungen zur Mitnahme nach Hause erhalten.

Anwendung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität

SN-38 (der kleinmolekulare Anteil von SG) wird durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT1A1) metabolisiert. Genetische Varianten des UGT1A1-Gens, wie z. B. das UGT1A1*28-Allel, führen zu reduzierter Aktivität des Enzyms UGT1A1. Personen, die homozygot für das UGT1A1*28-Allel sind, haben ein erhöhtes Risiko für Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie und haben ein erhöhtes Risiko für andere Nebenwirkungen nach Einleitung der Behandlung mit SG (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel homozygot waren, und bei Patienten, die für das UGT1A1*6-Allel heterozygot waren, wurde im Vergleich zu Patienten,

die für das Wildtyp-Allel homozygot waren, eine höhere Inzidenz für Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie Grad 3 – 4 beobachtet. Ca. 20 % der dunkelhäutigen Bevölkerung, 10 % der weißhäutigen Bevölkerung und 2 % der ostasiatischen Bevölkerung sind homozygot für das UGT1A1*28-Allel. Ca. 0,2 % der dunkelhäutigen Bevölkerung, 0,3 % der weißhäutigen Bevölkerung und 27 % der ostasiatischen Bevölkerung sind heterozygot für das UGT1A1*6-Allel. In bestimmten Bevölkerungsgruppen können andere Allele als UGT1A1*28 und *6 mit verminderter Funktion vorhanden sein. Patienten mit bekanntermaßen reduzierter UGT1A1-Aktivität sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Bei nicht bekanntem UGT1A1-Status ist kein Test erforderlich, da die Behandlung von Nebenwirkungen für alle Patienten dieselbe ist, einschließlich der empfohlenen Dosisanpassungen.

Embryofetale Toxizität

Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann SG, wenn es Schwangeren verabreicht wird, eine Teratogenität und/oder embryofetale Letalität verursachen. SG enthält den genotoxischen Bestandteil SN-38 und zielt auf sich schnell teilende Zellen ab. Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Der Schwangerschaftsstatus von gebärfähigen Frauen sollte überprüft werden, bevor eine Behandlung mit SG eingeleitet wird (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Natrium

Dieses Arzneimittel wird für die Verabreichung mit einer Natrium-haltigen Lösung zubereitet (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Dies sollte im Zusammenhang mit der gesamten täglichen Natriumaufnahme des Patienten aus allen Quellen berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

UGT1A1-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung von SG mit UGT1A1-Inhibitoren kann aufgrund einer potenziellen Erhöhung der systemischen Exposition von SN-38 zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen. SG sollte bei Patienten, die UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Propofol, Ketoconazol, EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

UGT1A1-Induktoren

Die Exposition von SN-38 kann bei Patienten, die gleichzeitig Induktoren des Enzyms UGT1A1 erhalten, reduziert sein. SG sollte bei Patienten, die UGT1A1-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Ritonavir, Tipranavir) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Basierend auf den begrenzten Daten von Patienten, die während der Behandlung mit SG UGT1A1-Inhibitoren (n = 15) oder -Induktoren (n = 7) erhielten, war die Exposition gegenüber freiem SN-38 bei diesen Patienten mit der bei Patienten vergleichbar, die keine UGT1A1-Inhibitoren oder -Induktoren erhielten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütungsmethode beim Mann und bei der Frau

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und nach der letzten Dosis 6 Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit SG und nach der letzten Dosis 3 Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von SG bei Schwangeren vor. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann SG jedoch eine Teratogenität und/oder embryofetale Letalität bewirken, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird. SG enthält einen genotoxischen Bestandteil, SN-38, und zielt auf sich schnell teilende Zellen ab.

SG soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit SG erforderlich.

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter soll überprüft werden, bevor eine Behandlung mit SG eingeleitet wird.

Frauen, die schwanger werden, müssen sich unverzüglich an ihren Arzt wenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob SG oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit SG und nach der letzten Dosis 1 Monat lang unterbrochen werden.

Fertilität

Basierend auf tierexperimentellen Erkenntnissen kann SG die Fertilität bei gebärfähigen Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Humandaten zur Auswirkung von SG auf die Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

SG hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, z. B. durch Schwindelgefühl, Ermüdung/Fatigue (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

In klinischen Studien führten Dosen von bis zu 18 mg/kg (ca. das 1,8-Fache der empfohlenen Höchstdosis von 10 mg/kg Körpergewicht) zu einer höheren Inzidenz schwerer Neutropenie.

Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen, insbesondere schwerer Neutropenie, überwacht und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Risk-Management-Plan

Es sind keine zusätzlichen risikominimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.