Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-95 Version: 1.0 Stand: 29.10.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2389

DOI: 10.60584/A26-95

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.07.2026

Interne Projektnummer

A26-95

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-95

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-95.

Schlagwörter

Sacituzumab Govitecan, Triple-Negativer Brustkrebs, Nutzenbewertung, NCT05382299

Keywords

Sacituzumab Govitecan, Triple Negative Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT05382299

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann, Praxis Guenzburg, Günzburg

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Katharina Frangen
- Simone Heß
- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Jaqueline Krüger
- Regine Potthast
- Gundolf Schneider
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

Seite

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Sacituzumab govitecan ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (Triple-Negative Breast Cancer), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine Programmed-Cell-Death-1- oder Programmed-Cell-Death-Ligand-1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sacituzumab govitecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.07.2026 übermittelt.

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

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

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

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

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den GBA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den GBA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom GBA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des GBA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

Seite

I Tabellenverzeichnis I.4
I Abbildungsverzeichnis I.6
I Abkürzungsverzeichnis I.9
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung I.11
I 2 Fragestellung I.24
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool I.27
I 3.1 Eingeschlossene Studien I.27
I 3.2 Studiencharakteristika I.28
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen I.49
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte I.49
I 4.2 Verzerrungspotenzial I.54
I 4.3 Ergebnisse I.56
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren I.64
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.69
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene I.69
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen I.74
I 6 Literatur I.79
I Anhang A Suchstrategien I.82
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ASCENT-03 ..... I.83
I Anhang B.1 Mortalität I.83
I Anhang B.1.1 Gesamtüberleben I.83
I Anhang B.2 Morbidität I.84
I Anhang B.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30) I.84
I Anhang B.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) I.88
I Anhang B.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) I.90
I Anhang B.2.4 Körperlicher Funktionszustand I.90
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität I.91
I Anhang B.3.1 EORTC QLQ-C30 ..... I.91
I Anhang B.3.2 EORTC QLQ-BR23 ..... I.94
I Anhang B.4 Nebenwirkungen I.96
I Anhang B.5 Subgruppenanalysen I.100
I Anhang B.5.1 Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) I.100

I Anhang B.5.2 Nebenwirkungen I.102
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen I.104
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.112

I Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan I.12
Tabelle 3: Sacituzumab govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... I.22
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan I.25
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.27
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.29
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.31
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.39
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.40
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.43
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.45
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.48
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.50
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.55
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.57
Tabelle 16: Subgruppen (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.65
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.66
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.70

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie I.75
Tabelle 20: Sacituzumab govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens . I.77
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.105
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.108
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.109
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.110

I Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben I.83
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.84
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.84
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.85
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.85
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.86
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.86
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.87
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.87
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.88
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.88
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.89
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.89
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.90
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperlicher Funktionszustand (PGI-C) I.90
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperlicher Funktionszustand (PGI-S) I.91
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.91
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.92

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.92
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.93
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.93
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.94
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.94
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.95
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Freude an Sex (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.95
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) I.96
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs I.96
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Grad ≥ 3) I.97
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs I.97
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) I.98
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs) I.98
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, SUE) I.99
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs) I.99
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) I.100
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung); Subgruppe krankheitsfreies Intervall: De-novo-Erkrankung I.100
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung); Subgruppe krankheitsfreies Intervall: Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten I.101
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung); Subgruppe krankheitsfreies Intervall: Rezidiv > 12 Monate I.101
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Subgruppe Alter: < 65 ..... I.102
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Subgruppe Alter: ≥ 65 ..... I.102
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Subgruppe Alter: < 65 ..... I.103

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Subgruppe Alter: ≥ 65 ..... I.103

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AUC	Area under the curve
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER	Human Epidermal growth factor Receptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
nab	Nanoparticle albumin-bound
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Gesamtüberleben
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNBC	triple-negatives Mammakarzinom

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sacituzumab govitecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.07.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (Triple-Negative Breast Cancer), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine Programmed-Cell-Death-1(PD-1)- oder Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a, b, c]
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist[d]	▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus: ▫ Doxorubicin oder ▫ Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▫ Epirubicin oder ▫ Docetaxel (nur für Patientinnen) oder ▫ **Paclitaxel** (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▪ Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage) oder ▪ Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) oder ▪ **eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie**

a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den GBA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschen Tumorwachstums kann laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Monochemotherapie ist laut Leitlinienempfehlungen zu bevorzugen.
c. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann gemäß GBA jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist gemäß GBA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.
d. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine (weitere) BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den GBA zu folgen. Abweichend von der Festlegung des GBA teilt der pU die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet jedoch in 2 Teilpopulationen auf, für die er separate Aussagen zum Zusatznutzen ableitet. Die Unterteilung trifft der pU abhängig vom Remissionsdruck der Patientinnen und Patienten, der aus seiner Sicht die Therapieentscheidung bestimmt. Aus den vom GBA genannten Optionen wählt der pU folgende unterschiedliche Therapien aus:

- Patientinnen und Patienten **ohne hohen Remissionsdruck**: eine Taxan-haltige systemische Monotherapie bestehend aus Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom)
- Patientinnen und Patienten **mit hohem Remissionsdruck**: eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Kombinationstherapie bestehend aus Carboplatin und Gemcitabin

Diese Unterteilung der Population ist nicht sachgerecht. Es liegen in den Leitlinien, insbesondere in der S3-Leitlinie, keine eindeutigen Empfehlungen für die Wahl zwischen einer Monochemotherapie und einer Kombinationstherapie abhängig vom Remissionsdruck vor, die das Vorgehen des pU stützen. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie des GBA umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Für den Nachweis des Zusatznutzens kann – unter Berücksichtigung der in Klammern angegebenen Einschränkungen für Patienten- und Krankheitscharakteristika – jede Therapieoption herangezogen werden. Entsprechend wird die vorliegende Nutzenbewertung anhand der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ohne Aufteilung der Population, durchgeführt.

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

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ASCENT-03 herangezogen. Die Studie ASCENT-03 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Sacituzumab govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Paclitaxel und nab-Paclitaxel als Monotherapie und der Kombinationstherapie Carboplatin / Gemcitabin. In die Studie sollten erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC eingeschlossen werden, die bisher keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten und für die eine Behandlung mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren nicht infrage kommt.

Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 in die Studie eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit bekannten aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöser Meningitis, sowie bestimmten Herzerkrankungen waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 558 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Sacituzumab govitecan (N = 279) oder zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 279) randomisiert. Die Entscheidung für eine der

Vergleichstherapien (nab-Paclitaxel, Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin) wurde durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt vor der Randomisierung getroffen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach krankheitsfreiem Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten vs. Rezidiv nach > 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografischer Region (USA / Kanada / Westeuropa vs. Rest der Welt).

Nach einer durch das zentrale, verblindete, unabhängige Komitee bestätigten Progression konnten die Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie nach Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes beginnen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts vom 22.04.2026 (durchgeführt nach Erreichen von 342 Ereignissen für das Gesamtüberleben) herangezogen.

Relevante Teilpopulation der Studie ASCENT-03

In der Studie ASCENT-03 konnten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Einsatz der Monotherapien nab-Paclitaxel oder Paclitaxel, sowie der Kombinationstherapie Carboplatin / Gemcitabin erhalten. Da die Gabe von nab-Paclitaxel nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA umfasst ist, legt der pU in Modul 4 A des Dossiers folgerichtig Auswertungen ohne diese Patientinnen und Patienten vor. Für seine Nutzenbewertung unterteilt der pU die relevante Teilpopulation der Studie ASCENT-03 weiter in folgende 2 Patientenpopulationen:

- Patientinnen und Patienten **ohne hohen Remissionsdruck**: Patientinnen und Patienten, für die in der Studie ASCENT-03 von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt vor der Randomisierung eine Taxan-haltige systemische Monotherapie bestehend aus Paclitaxel gewählt wurde (vom pU als Paclitaxel-Teilpopulation benannt)
- Patientinnen und Patienten **mit hohem Remissionsdruck**: Patientinnen und Patienten, für die in der Studie ASCENT-03 von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt vor der Randomisierung eine Platin-haltige systemische Kombinationstherapie bestehend aus Carboplatin und Gemcitabin gewählt wurde (vom pU als Carboplatin und Gemcitabin Teilpopulation benannt

Die Unterteilung der relevanten Population anhand der Behandlung (Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin) begründet der pU unter Verweis auf die Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e. V. damit, dass der Remissionsdruck grundsätzlich die Therapiesituation der Patientinnen und Patienten

bestimme und Polychemotherapien nur bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck zur Erzielung einer schnellen Remission indiziert seien. Andernfalls sollten aufgrund der besseren Verträglichkeit und zur Erhaltung der Lebensqualität Monochemotherapien eingesetzt werden. Um die Unterteilung der Population der Studie ASCENT-03 zu untermauern, verweist der pU auf verschiedene patienten- und krankheitsspezifische Charakteristika der Paclitaxel- bzw. Carboplatin / Gemcitabin-Teilpopulation, die aus seiner Sicht einen Unterschied im Remissionsdruck widerspiegeln. Das Vorgehen des pU ist nicht durch Leitlinienempfehlungen gestützt. Daher erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung auf Basis der gesamten Studienpopulation (ohne nab-Paclitaxel).

Limitationen der Studie ASCENT-03

Dosierung von Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin

Für die Dosierung von Paclitaxel in der Erstlinientherapie des TNBC liegen in der Fachinformation keine Informationen vor. Die Empfehlungen verschiedener Leitlinien bilden zwar näherungsweise das in der Studie ASCENT-03 eingesetzte Dosierungsschema ab, dennoch verbleibt eine Unsicherheit, inwieweit die in der Studie eingesetzte wöchentliche Dosierung von Paclitaxel (90 mg/m²), die eine Pause an Tag 22 eines 28-Tage-Zyklus vorsieht, die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet.

Für die Kombinationstherapie von Gemcitabin mit Carboplatin in der Erstlinientherapie des TNBC liegen in den jeweiligen Fachinformationen keine Informationen vor. Die Gabe ist jedoch gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie im Sinne eines Off-Lable-Use möglich. Dosierungsangaben für die Kombination von Gemcitabin mit Carboplatin liegen für das TNBC nicht vor. Die in der Studie ASCENT-03 eingesetzte Gemcitabin-Dosierung von 1000 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus bildet jedoch die in Leitlinien genannten Therapieempfehlungen für die Kombination mit Carboplatin ab. Die Dosierung von Carboplatin in der Studie ASCENT-03 entspricht den Empfehlungen in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Die Behandlungsdauer mit Carboplatin / Gemcitabin war dabei in der Studie ASCENT-03 für einen Teil der Patientinnen und Patienten länger als in der Arzneimittel-Richtlinie angegeben.

Es wird davon ausgegangen, dass diese Abweichungen keine relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung haben.

Testung der Patientinnen und Patienten auf Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1/2-Mutation

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten (56 %) in der Studie ASCENT-03 keine Bestimmung des BRCA1/2-Mutationsstatus zu Studienbeginn vorgenommen wurde. Ob für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine (weitere) BRCA-spezifische Therapie in Betracht gekommen wäre, ist unklar. Von den

Patientinnen und Patienten, deren Mutationsstatus bestimmt worden war, wiesen rund 14 % eine BRCA1/2-Mutation auf. Gemäß Literaturangaben liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation beim TNBC bei bis zu 16 % [2,3]. Es wird daher davon ausgegangen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie mit BRCA1/2-Mutation < 20 % ist und der Anteil durch die Randomisierung zwischen den Studienarmen gleich verteilt ist, sodass sich für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen ergeben.

Beobachtungszeiten

Die Beobachtungszeiten für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) bzw. für Nebenwirkungen bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt, erhoben wurden. Für den körperlichen Funktionszustand (erhoben mittels PGI-C und PGI-S) sollte die Beobachtungsdauer maximal 25 Wochen betragen.

Folgetherapien

In der Studie ASCENT-03 gab es keine Einschränkungen bezüglich der antineoplastischen Folgetherapien. Im Vergleichsarm war Sacituzumab govitecan bei 79 % der Patientinnen und Patienten (bezogen auf diejenigen, die eine Folgetherapie erhalten haben) die 1. Folgetherapie. Insgesamt erhielten ca. 87 % der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie in diesem Arm Sacituzumab govitecan. In der Studie hatten im Vergleichsarm 49 Patientinnen und Patienten (29 %) eine De-novo-Erkrankung und somit noch keine Vortherapie erhalten. Die Gabe von Sacituzumab als Folgetherapie nach einem Progress bei diesen Patientinnen und Patienten weicht von den Vorgaben der Fachinformation ab, da für die zulassungskonforme Gabe der Erhalt von mindestens 2 Vortherapien erforderlich ist. In den Leitlinien wird bei der Empfehlung von Sacituzumab govitecan für das fortgeschrittene TNBC keine Unterscheidung nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien getroffen [4,5].

In der Studie haben somit bis zu 49 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine nicht zulassungskonforme Folgetherapie erhalten. Dies wirkt sich lediglich auf den Endpunkt Gesamtüberleben aus, da die übrigen Endpunkte nur bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. bis Woche 25 nach Studienbeginn erhoben wurden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ASCENT-03 als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben haben ein hohes Verzerrungspotenzial, weil bis zu 29 % der Patientinnen und Patienten eine nicht zulassungskonforme Folgetherapie erhalten haben.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität, wird das Verzerrungspotenzial zum einen aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft und zum anderen, weil die Rücklaufquote bei diesen Endpunkten im Studienverlauf frühzeitig abnahm und diese Abnahme zwischen den Armen unterschiedlich erfolgte, sodass im Studienverlauf die Rücklaufquoten zwischen den Armen differenziell wurden.

Die Ergebnisse zu PGI-S und PGI-C waren aufgrund der bereits zu Woche 13 (1. Erhebung PGI-C, 2. Erhebung PGI-S) niedrigen und im Verlauf differenziellen Rücklaufquoten nicht verwertbar.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, mit Ausnahme von Abbruch wegen UEs, war das Verzerrungspotenzial aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen hoch. Die Aussagesicherheit des Endpunktes schwere UEs war zusätzlich durch die potenziell unvollständige Erfassung abweichender Laborwerte reduziert. Für die Ergebnisse der Endpunkte Abbruch wegen UEs und Hautreaktionen, operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), wurde das Verzerrungspotenzial (darüber hinaus) wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie als hoch bewertet.

Für die Endpunkte körperlicher Funktionszustand, erhoben mittels PGI-C und PGI-S, Neutropenie, schwere Nephrotoxizität und periphere Neuropathie (SMQ) liegen keine geeigneten Daten vor.

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt

für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Obstipation und Schlaflosigkeit

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

Diarrhoe

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal krankheitsfreies Intervall vor.

Für Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit De-novo-Erkrankung ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Gruppe nicht belegt.

Dyspnoe

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

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-BR23)

Nebenwirkungen der systemischen Therapie

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

Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall

Für die Endpunkte Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des Instruments EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-BR23

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden anhand des Instruments EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Körperbild

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

Sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre 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 für diese Gruppe nicht belegt.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es 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.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre 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 für diese Gruppe nicht belegt.

Hautreaktionen (schweres UE) und gastrointestinale Toxizität (schweres UE)

Für die Endpunkte Hautreaktionen (schweres UE) und gastrointestinale Toxizität (schweres UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere Nephrotoxizität (schweres UE), periphere Neuropathie (UEs) und Neutropenie (schweres UE)

Für die Endpunkte schwere Nephrotoxizität (schweres UE), periphere Neuropathie (UEs) und Neutropenie (schweres UE) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich Anhaltspunkte sowohl für positive als auch für negative Effekte für Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, jedoch lediglich für den verkürzten Beobachtungszeitraum. In den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und (nicht) schwerwiegende / (nicht) schwere Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte (teilweise nur für Subgruppen) unterschiedlichen Ausmaßes jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein negativer Effekt geringen Ausmaßes.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Sacituzumab govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a, b, c]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist[d]	▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus: ▫ Doxorubicin oder ▫ Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▫ Epirubicin oder ▫ Docetaxel (nur für Patientinnen) oder ▫ **Paclitaxel** (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▪ Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage) oder ▪ Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) oder ▪ **eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie**	Zusatznutzen nicht belegt[e]

a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den GBA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert.
b. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschen Tumorwachstums kann laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Monochemotherapie ist laut Leitlinienempfehlungen zu bevorzugen.
c. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann gemäß GBA jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist gemäß GBA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.
d. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine (weitere) BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.
e. In die Studie ASCENT-03 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Zudem umfasst die für die Dossierbewertung relevante Teilpopulation nur 1 männlichen Patienten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 sowie auf männliche Patienten übertragen werden können.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (Triple-Negative Breast Cancer), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine Programmed-Cell-Death-1(PD-1)- oder Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a, b, c]
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist[d]	▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus: ▫ Doxorubicin oder ▫ Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▫ Epirubicin oder ▫ Docetaxel (nur für Patientinnen) oder ▫ **Paclitaxel** (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▪ Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage) oder ▪ Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) oder ▪ **eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie**

a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den GBA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschen Tumorwachstums kann laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Monochemotherapie ist laut Leitlinienempfehlungen zu bevorzugen.
c. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann gemäß GBA jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist gemäß GBA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.
d. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine (weitere) BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1, pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den GBA zu folgen.

Abweichend von der Festlegung des GBA teilt der pU die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet jedoch in 2 Teilpopulationen auf, für die er separate Aussagen zum Zusatznutzen ableitet. Die Unterteilung trifft der pU abhängig vom Remissionsdruck der

Patientinnen und Patienten, der aus seiner Sicht die Therapieentscheidung bestimmt. Aus den vom GBA genannten Optionen wählt der pU folgende unterschiedliche Therapien aus:

- Patientinnen und Patienten **ohne hohen Remissionsdruck**: eine Taxan-haltige systemische Monotherapie bestehend aus Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom)
- Patientinnen und Patienten **mit hohem Remissionsdruck**: eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Kombinationstherapie bestehend aus Carboplatin und Gemcitabin

Diese Unterteilung der Population ist nicht sachgerecht. Es liegen in den Leitlinien, insbesondere in der S3-Leitlinie [6], keine eindeutigen Empfehlungen für die Wahl zwischen einer Monochemotherapie und einer Kombinationstherapie abhängig vom Remissionsdruck vor, die das Vorgehen des pU stützen. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie des GBA umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Für den Nachweis des Zusatznutzens kann – unter Berücksichtigung der in Klammern angegebenen Einschränkungen für Patienten- und Krankheitscharakteristika – jede Therapieoption herangezogen werden. Entsprechend wird die vorliegende Nutzenbewertung gegenüber der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ohne Aufteilung der Population, durchgeführt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sacituzumab govitecan (Stand zum 02.06.2026)
- bibliografische Recherche zu Sacituzumab govitecan (letzte Suche am 02.06.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sacituzumab govitecan (letzte Suche am 02.06.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Sacituzumab govitecan (letzte Suche am 02.06.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Sacituzumab govitecan (letzte Suche am 07.08.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie[b] (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studien-bericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
Studie GS-US-592-6238 (ASCENT-03[d])	ja	ja	nein	ja [7]	ja [8-10]	ja [11]

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
b. Studie, für die der pU Sponsor war
c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ASCENT-03 herangezogen. Aus dieser Studie wird jedoch ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten betrachtet, für die

vor der Randomisierung eine Behandlung mit Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin bei Zuteilung zum Vergleichsarm vorgesehen war. Dies ist darin begründet, dass in der Studie auch eine Behandlung mit nanoparticle-albumin-bound(nab)-Paclitaxel eine Therapieoption war, die jedoch von der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umfasst ist.

Der pU betrachtet ebenfalls ausschließlich diese Teilpopulation aus der Studie ASCENT-03. Allerdings merkt der pU an, dass der Remissionsdruck grundsätzlich die Therapiesituation der Patientinnen und Patienten bestimmt. Daher unterteilt der pU die relevante Teilpopulation weiter in eine Paclitaxel-Teilpopulation, die aus seiner Sicht Patientinnen und Patienten ohne hohen Remissionsdruck umfasst, und eine Carboplatin / Gemcitabin-Teilpopulation mit aus seiner Sicht Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck. Für diese 2 Populationen leitet der pU separate Aussagen zum Zusatznutzen ab. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt I 3.2).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die vom pU separat betrachteten Patientenpopulationen gemeinsam betrachtet. Die Bewertung erfolgt auf Basis der vom pU für diese Patientenpopulation ergänzend vorgelegten Auswertungen.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[b]
ASCENT-03	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC[c]: ▪ bislang kein Erhalt einer systemischen Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung ▪ eine Behandlung mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren kommt nicht infrage[d] ▪ ECOG-PS ≤ 1	Sacituzumab govitecan (N = 279) Therapie nach ärztlicher Maßgabe[e] (N = 279) davon relevante Teilpopulation: Sacituzumab govitecan (n = 177) Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin (n = 169)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression[f], nicht akzeptabler Toxizität, Beginn einer alternativen Krebstherapie, Widerruf der Einwilligung, Studienabbruch oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten Nachbeobachtung[g]: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme, Lost to Follow-up oder Ende der Studie	229 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Schweiz, Singapur[h], Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2022–laufend Datenschnitte: ▪ 02.04.2025 (finale PFS-Analyse[i]) ▪ 27.10.2025 (1. Interimsanalyse[j]) ▪ 22.04.2026 (2. Interimsanalyse[k])	primär: PFS[f] sekundär: Morbidität, Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[b]
a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel (N = 45) und Carboplatin / Gemcitabin (N = 124). b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. c. histologisch oder zytologisch gesichert gemäß den aktuellen ASCO/CAP-Kriterien [12] d. Tumor-CPS < 10 gemäß PD-L1-IHC-22C3-Assay oder bereits eine Vorbehandlung mit einem Anti-PD-(L)1-Wirkstoff im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting erhalten oder Behandlung mit einem Anti-PD-(L)1-Wirkstoff aufgrund einer Komorbidität nicht möglich (siehe Abschnitt I 3.2) e. In der Studie standen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe Paclitaxel, nab-Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin zur Verfügung. f. gemäß BICR-Bewertung g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. h. In diesem Zentrum wurden keine Patientinnen oder Patienten eingeschlossen. i. nach Erreichen von 349 PFS-Ereignissen j. nach Erreichen von 274 OS-Ereignissen k. nach Erreichen von 342 OS-Ereignissen ASCO/CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; nab: nanoparticle albumin-bound; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom; UE: unerwünschtes Ereignis				

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

Studie	Intervention	Vergleich
ASCENT-03	Sacituzumab govitecan, i. v. ▪ 10 mg/kg ▪ an Tag 1 und 8 ▪ 21-Tage-Zyklus	Carboplatin, i. v. ▪ AUC 2 mg/ml/min ▪ an Tag 1 und 8 ▪ 21-Tage-Zyklus + Gemcitabin, i. v. ▪ 1000 mg/m² KOF ▪ an Tag 1 und 8 ▪ 21-Tage-Zyklus oder Paclitaxel, i. v. ▪ 90 mg/m² KOF ▪ an Tag 1, 8 und 15 ▪ 28-Tage-Zyklus
	Dosisanpassung für Sacituzumab govitecan[b] ▪ Dosisverzögerung bis zu 5 Wochen erlaubt (bei Toxizität > Grad 2 bis zu 3 Wochen)[c] ▪ Behandlungsbedingte Toxizitäten: Beim 1. Auftreten: 1. Dosisreduktion um 25 %, beim 2. Auftreten: Dosisreduktion um 50 %, beim 3. Auftreten: Absetzen der Medikation[d] ▪ Nach einer Dosisreduktion war eine Reeskalation nicht erlaubt	
	Vorbehandlung für Sacituzumab govitecan[e] ▪ zur Vorbeugung von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen: z. B. Dexamethason mit 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten oder NK1-Rezeptor-Antagonisten, Antiemetika, Sedativa und weitere Medikamente und unterstützende Maßnahmen (z. B. Olanzapin) ▪ zur Vorbeugung von Neutropenie: G-CSF ab dem ersten Zyklus bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für febrile Neutropenie (z. B. Patienten ≥ 65 Jahre) und bei zuvor aufgetretener Neutropenie, schlechtem Allgemeinzustand, Organversagen, oder multiplen Komorbiditäten empfohlen. ▪ zur Vorbeugung von Infusionsreaktionen: Antipyretika, H1/H2-Blocker; zusätzliche Einnahme von Kortikosteroiden (50 mg Hydrocortison oder Äquivalent) erlaubt ▪ zur Vorbeugung von übermäßigen cholinergen Reaktionen: z. B. Atropin ▪ Dosisverzögerung bei geringer Zellzahl[f] **Begleitbehandlung** ▪ Palliative Medikation (z. B. Schmerztherapien, knochenmodifizierende Medikamente) und Radiotherapie sind erlaubt ▪ Wirkstoffe mit Einfluss auf die UGT1A1, CYP2C8 oder CYP3A4 Aktivität sollten mit Vorsicht verabreicht werden	

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

Studie	Intervention	Vergleich
a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin. b. Im Vergleichsarm war eine Dosisanpassung gemäß lokalen Leitlinien erlaubt. c. Eine Wiederaufnahme der Therapie nach 3 bzw. 5 Wochen ist nach Absprache mit dem Prüfarzt möglich. d. Bei wiederholter Infusions-bedingter Toxizität Grad 2 oder 3, sowie erstmaliger Grad 4 Toxizität soll die Behandlung mit Sacituzumab govitecan abgebrochen werden. e. Im Vergleichsarm soll die Anwendung von Prämedikation gemäß lokalem Standard der Versorgung erfolgen. f. bei ANC < 1500/mm^3 an Tag 1 oder ANC < 1000/mm^3 an Tag 8 eines jeden Zyklus 5-HT3: 5-Hydroxytryptamin Typ 3; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AUC: Fläche unter der Kurve; CYP: Cytochrom P; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; H1/2: Histamin 1/2; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NK1: Neurokinin 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UGT1A1: UDP-Glucuronosyl-transferase 1A1		

Studiendesign

Die Studie ASCENT-03 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Sacituzumab govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Paclitaxel und nab-Paclitaxel als Monotherapie und der Kombinationstherapie Carboplatin / Gemcitabin. In die Studie sollten erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC eingeschlossen werden, die bisher keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten und für die eine Behandlung mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren nicht infrage kommt.

Eine Vortherapie im neoadjuvanten oder adjuvanten Stadium war erlaubt, sofern der Zeitraum zwischen dem Abschluss der kurativen Behandlung und dem ersten dokumentierten lokalen Rezidiv oder Fernrezidiv mindestens 6 Monate betrug. Wurden die Patientinnen und Patienten im (neo)adjuvanten Stadium mit Taxanen, Gemcitabin oder Platinpräparaten behandelt, mussten 12 Monate vergangen sein, damit sie erneut mit derselben Wirkstoffklasse behandelt werden konnten. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten im (neo)adjuvanten Stadium eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben oder eine Anthrazyklin-haltige Therapie wurde von der behandelnden Ärztin bzw. vom behandelnden Arzt als nicht geeignet bewertet. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einem De-novo metastasierenden TNBC war in der Studie ebenfalls möglich. Die Tumore der einzuschließenden Patientinnen und Patienten mussten einen Combined Positive Score (CPS) < 10 aufweisen (gemessen mit dem PD-L1-ICH-22C3-Assay [11]). Alternativ war ein Einschluss bei Vorliegen eines Tumor-CPS ≥ 10 möglich, sofern die Patientinnen und Patienten bereits im (neo)adjuvanten Setting eine Anti-PD-(L)1-Therapie erhalten hatten bzw. aufgrund einer Komorbidität nicht mit einem Anti-PD-(L)1-Wirkstoff behandelt werden können. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance

Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 in die Studie eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit bekannten aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems und / oder karzinomatöser Meningitis, sowie bestimmten Herzerkrankungen (z. B. Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss, oder schwere ventrikuläre Arrhythmie) waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 558 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Sacituzumab govitecan (N = 279) oder zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 279) randomisiert. Die Entscheidung für eine der Vergleichstherapien (nab-Paclitaxel, Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin) wurde durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt vor der Randomisierung getroffen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach krankheitsfreiem Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten vs. Rezidiv nach > 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografischer Region (USA / Kanada / Westeuropa vs. Rest der Welt).

Die Behandlung mit Sacituzumab govitecan in der Studie ASCENT-03 entspricht den Vorgaben der Fachinformation [13]. Für die Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin bestehen Unsicherheiten (siehe Abschnitt „Dosierung von Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin“), die jedoch ohne Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung bleiben.

Die Gabe der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression (durch das zentrale, verblindete, unabhängige Komitee [BICR] bestätigt), bis zu einer inakzeptablen Toxizität, bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung, zum Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes oder dem Studienende erfolgen. Nach bestätigter Progression konnten die Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie nach Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes beginnen. Ein Wechsel auf eine Behandlung mit Sacituzumab govitecan war dabei für die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms möglich. Für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten ist Sacituzumab govitecan jedoch nicht als adäquate Folgetherapie anzusehen (siehe Abschnitt zu Folgetherapien unten). Insgesamt gibt es in den Studienunterlagen keine Hinweise darauf, dass es Einschränkungen bezüglich der Wahl antineoplastischer Folgetherapien gab.

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

Relevante Teilpopulation der Studie ASCENT-03

In der Studie ASCENT-03 konnten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Einsatz der Monotherapien nab-Paclitaxel oder Paclitaxel, sowie der Kombinationstherapie Carboplatin / Gemcitabin erhalten. Die Wahl

wurde durch den Arzt vor der Randomisierung getroffen. Die Gabe von nab-Paclitaxel ist von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA nicht umfasst, daher sind Patientinnen und Patienten, für die diese Option vor der Randomisierung ausgewählt worden war, nicht Teil der relevanten Teilpopulation. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers folgerichtig Auswertungen ohne diese Patientinnen und Patienten vor.

Für seine Nutzenbewertung unterteilt der pU die relevante Teilpopulation der Studie ASCENT-03 jedoch in folgende 2 Patientenpopulationen:

- Patientinnen und Patienten **ohne hohen Remissionsdruck**: Patientinnen und Patienten, für die in der Studie ASCENT-03 von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt vor der Randomisierung eine Taxan-haltige systemische Monotherapie bestehend aus Paclitaxel gewählt wurde (vom pU als Paclitaxel-Teilpopulation benannt)
- Patientinnen und Patienten **mit hohem Remissionsdruck**: Patientinnen und Patienten, für die in der Studie ASCENT-03 von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt vor der Randomisierung eine Platin-haltige systemische Kombinationstherapie bestehend aus Carboplatin und Gemcitabin gewählt wurde (vom pU als Carboplatin und Gemcitabin Teilpopulation benannt

Die Unterteilung der relevanten Population anhand der Behandlung (Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin) begründet der pU unter Verweis auf die Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e. V. [5] damit, dass der Remissionsdruck grundsätzlich die Therapiesituation der Patientinnen und Patienten bestimme und Polychemotherapien nur bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck zur Erzielung einer schnellen Remission indiziert seien. Andernfalls sollten aufgrund der besseren Verträglichkeit und zur Erhaltung der Lebensqualität Monochemotherapien eingesetzt werden. Um die Unterteilung der Population der Studie ASCENT-03 zu untermauern, verweist der pU auf verschiedene patienten- und krankheitsspezifische Charakteristika der Paclitaxel- bzw. Carboplatin / Gemcitabin-Teilpopulation, die aus seiner Sicht einen Unterschied im Remissionsdruck widerspiegeln.

Das Vorgehen des pU ist nicht durch Leitlinienempfehlungen gestützt. Unabhängig davon lassen die vom pU vorgelegten patienten- und krankheitsspezifischen Charakteristika keine eindeutige Abgrenzung zwischen Patientinnen und Patienten mit hohem oder niedrigem Remissionsdruck zu. Daher erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung, abweichend vom Vorgehen des pU, wie in Kapitel I 2 beschrieben, auf Basis der gesamten Studienpopulation (ohne diejenigen Patientinnen und Patienten, für die im Falle der Zuteilung auf den Vergleichsarm nab-Paclitaxel festgelegt wurde).

Dosierung von Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin

Paclitaxel

Für die Erstlinientherapie liegen in der Fachinformation keine Informationen zur Dosierung von Paclitaxel vor. Für die Zweitlinientherapie beträgt die empfohlene Paclitaxel-Dosis zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms laut Fachinformation 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF), verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen. In der Studie ASCENT-03 wurde Paclitaxel in einer Dosierung von 90 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht.

In der S3-Leitlinie zu Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms finden sich für Paclitaxel keine Angaben zur Dosierung und zum Therapieintervall im vorliegenden Anwendungsgebiet [6]. In der Leitlinie der AGO [5] wird eine wöchentliche Gabe von Paclitaxel bei rezidivierender Erkrankung ohne Angaben zur Dosierung beschrieben. In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [4] wird eine Behandlung mit Paclitaxel in einer wöchentlichen Dosierung von 80 mg/m² oder in einer Dosierung von 175 mg/m² alle 3 Wochen als Option genannt. Es besteht eine Unsicherheit, inwieweit die in der Studie eingesetzte wöchentliche Dosierung von Paclitaxel (90 mg/m²), die eine Pause an Tag 22 eines 28-Tage-Zyklus vorsieht, die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die beschriebene Unsicherheit keine relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung hat.

Carboplatin / Gemcitabin- Kombinationstherapie

Gemcitabin ist für das fortgeschrittene Mammakarzinom gemäß Fachinformation in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel zugelassen [14,15]. Angaben zur Kombinationstherapie mit Carboplatin liegen für das Ovarialkarzinom, nicht aber für TNBC vor. Die Kombinationstherapie mit Carboplatin beim TNBC im rezidivierten/metastasierten Stadium ist jedoch in Leitlinien [4,5] beschrieben und gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [16] im Sinne eines Off-Lable-Use möglich.

Als Dosierung für Gemcitabin in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel ist in der Fachinformation die Gabe von 1250 mg/m² KOF angegeben [14,15]. Die in der Studie ASCENT-03 eingesetzte Gemcitabin-Dosierung von 1000 mg/m² KOF in Kombination mit Carboplatin an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus bildet die Dosierungsvorgaben in der Indikation des Ovarialkarzinoms ab. Auch in der NCCN-Leitlinie wird dieses Therapieregime zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms genannt [4,5].

Carboplatin ist gemäß Fachinformation nicht zur Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen [14,15], kann aber wie oben beschrieben im Rahmen des Off-Lable-Use beim TNBC eingesetzt werden. Die Dosierung von Carboplatin in der Studie ASCENT-03 entspricht mit

einer Fläche unter Kurve (Area under the curve [AUC]) von 2 mg/ml/min an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus den Empfehlungen in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [16]. Die Therapiezeit soll sich nach der Effektivität und Verträglichkeit der Therapie richten. Bei Kombinationstherapien wird die Behandlung meist nach 6 Zyklen zu 3 oder 4 Wochen beendet, wobei eine Erhaltungstherapie in niedrigerer Dosierung erwogen werden kann. In der Studie war die Behandlungsdauer mit Carboplatin / Gemcitabin für einen Teil der Patientinnen und Patienten deutlich länger (Median: 5,8 Monate [min; max: 0; 31,3 Monate]).

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beschriebenen Abweichungen keine relevanten Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung haben.

Testung der Patientinnen und Patienten auf Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-1/2-Mutation

Laut den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine (weitere) BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten (56 %) in der Studie ASCENT-03 keine Bestimmung des BRCA1/2-Mutationsstatus zu Studienbeginn vorgenommen wurde (siehe Tabelle 9). Ob für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine (weitere) BRCA-spezifische Therapie in Betracht gekommen wäre, ist unklar. Von den Patientinnen und Patienten, deren Mutationsstatus bestimmt worden war, wiesen rund 14 % eine BRCA1/2-Mutation auf.

Gemäß Literaturangaben liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation beim TNBC bei bis zu 16 % [2,3]. Es wird daher davon ausgegangen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie mit BRCA1/2-Mutation < 20 % ist und der Anteil durch die Randomisierung zwischen den Studienarmen gleich verteilt ist, sodass sich für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen ergeben.

Patientinnen und Patienten mit PD-(L)1-positiven Tumoren

Das aktuelle Anwendungsgebiet von Sacituzumab govitecan bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, für die eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist.

In der Studie ASCENT-03 mussten die auf Patientinnen und Patienten bei Einschluss entweder einen CPS < 10 aufweisen oder, wenn der CPS ≥ 10 war, mussten die Patientinnen und Patienten bereits im (neo)adjuvanten Setting eine Anti-PD-(L)1-Therapie erhalten haben bzw. aufgrund einer Komorbidität nicht mit einem Anti-PD-(L)1-Wirkstoff behandelt werden können.

Mit Atezolizumab steht ein PD-L1-Inhibitor zur Verfügung, dessen Anwendung sich nicht nach dem CPS-Wert, sondern nach dem tumorinfiltrierende Immunzellen(IC)-Wert richtet. Der pU macht keine Angaben dazu, ob dieser Wirkstoff für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit CPS < 10 infrage gekommen wäre. Es ist zudem anzumerken, dass für Patientinnen und Patienten mit CPS ≥ 10 auch nach bereits erfolgter (neo)adjuvanter PD-(L)1-Inhibitor-Therapie je nach krankheitsfreiem Intervall eine erneute PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie infrage kommen kann. In der Studie waren jedoch lediglich 1 Patientin mit Tumor-CPS ≥ 10 und 1 Patientin mit fehlendem CPS-Status eingeschlossen (siehe Tabelle 9).

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beschriebenen Unsicherheiten keine relevanten Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung haben.

Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen

Gemäß Fachinformation ist Paclitaxel im Anwendungsgebiet angezeigt bei Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder für die eine solche nicht in Frage kommt [17].

Um in die Studie ASCENT-03 eingeschlossen zu werden, mussten die Patientinnen und Patienten entweder im (neo)adjuvanten Stadium bereits eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben oder die Prüfärztin oder der Prüfarzt musste Anthrazykline als nicht geeignet eingestuft haben. Von den 45 Patientinnen, die in der Studie Paclitaxel erhielten, waren 23 mit De-novo-Metastasen in die Studie aufgenommen worden. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie wird davon ausgegangen, dass für diese eine Anthrazyklinbehandlung nicht geeignet war. Bei den weiteren 22 Patientinnen lag bei Studieneinschluss eine rezidivierte Erkrankung vor. 13 dieser 22 Patientinnen (rund 59 %) hatten eine Anthrazyklin-haltige Vortherapie erhalten. Angaben dazu, ob diese Patientinnen auf die Anthrazyklin-haltige Standardtherapie nicht angesprochen haben oder nach ursprünglichem Ansprechen zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv auftrat, liegen nicht vor.

Somit bleibt unklar, ob die Behandlung mit Paclitaxel für alle Patientinnen zulassungskonform war. Aufgrund des geringen Anteils an betroffenen Patientinnen bleibt die beschriebene Unsicherheit ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Datenschnitte und Auswertungen

Für die Studie ASCENT-03 wurden bislang 3 Datenschnitte durchgeführt.

- 02.04.2025 (finale Analyse für PFS): nach Erreichen von 349 PFS-Ereignissen
- 27.10.2025 (1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben [OS]): nach Erreichen von 274 OS-Ereignissen
- 22.04.2026 (2. Interimsanalyse): nach Erreichen von 342 OS-Ereignissen

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers für das Gesamtüberleben- und die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Analysen basierend auf der 2. Interimsanalyse vom 22. April 2026 vor. Für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität beruhen die Auswertungen in Modul 4 A hingegen auf den Ergebnissen der 1. Interimsanalyse vom 27.10.2025. Als Begründung führt der pU an, dass die Daten vom 22.04.2026 erst kurz vor Dossiereinreichung vorlagen. Allerdings legt der pU in Anhang 4-G des Dossiers ergänzend Auswertungen für alle Endpunkte, einschließlich der patientenberichteten Endpunkte, zum letzten Datenschnitt (2. Interimsanalyse) vor.

Für die Nutzenbewertung werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts vom 22.04.2026 herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

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

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
ASCENT-03	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Loss to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
körperlicher Funktionszustand (PGI-S, PGI-C)	bis Woche 25 nach Studienbeginn
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen[b]	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt[c]

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
b. Schwere UEs waren operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
c. Die Prüfärztin oder der Prüfarzt waren nicht verpflichtet, nach Ablauf des im Studienprotokoll festgelegten Erfassungszeitraums von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation aktiv SUEs zu beobachten. Sofern die Prüfärztin oder der Prüfarzt nach Ablauf des Erfassungszeitraums jedoch Kenntnis von SUEs erhält, die als relevant für die Anwendung der Studienmedikation bewertet wurden, sollten diese dokumentiert werden.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 32; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

In der Studie ACENT-03 wird lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die übrigen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) bzw. für Nebenwirkungen bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt, erhoben wurden. Für den körperlichen Funktionszustand (erhoben mittels PGI-C und PGI-S) sollte die Beobachtungsdauer maximal 25 Wochen betragen.

Im Vergleichsarm konnte Sacituzumab govitecan auch im Rahmen der Studie gegeben werden. Die während dieser Gabe auftretenden UEs wurden in dem Fall weiter erfasst. Diese Erhebung erfolgte jedoch nicht vergleichend und die während dieser Behandlung erhobenen UEs gingen nicht in die vorliegen Auswertungen ein.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

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

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

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Sacituzumab govitecan** **N = 177**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **N = 169**
Studie ASCENT-03		
Alter [Jahre], MW (SD)	56 (12)	54 (12)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	133 (75)	131 (78)
≥ 65 Jahre	44 (25)	38 (22)
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	99 / 1
Abstammung, n (%)		
weiß	115 (65)	104 (62)
asiatisch	38 (21)	38 (22)
schwarz oder afroamerikanisch	5 (3)	5 (3)
indigene Bevölkerung Amerikas oder Alaskas	6 (3)	11 (7)
andere	8 (5)	8 (5)
fehlend	5 (3)	3 (2)
geografische Region, n (%)		
USA / Kanada / Westeuropa	56 (32)	52 (31)
Rest der Welt	121 (68)	117 (69)
ECOG-PS zu Baseline, n (%)		
0	116 (66)	106 (63)
1	61 (34)	63 (37)
Menopausenstatus (nur Frauen), n (%)	N = 177	N = 168
prämenopausal	37 (21)	49 (29)
postmenopausal	140 (79)	119 (71)

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

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Sacituzumab govitecan** **N = 177**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **N = 169**
BRCA1/2-Mutationsstatus zu Baseline, n (%)		
mutiert	12 (7)	10 (6)
Wildtyp	66 (37)	65 (38)
fehlend	99 (56)	94 (56)
PD-L1 CPS, n (%)		
< 1	67 (38)	59 (35)
1 bis < 10	108 (61)	110 (65)
≥ 10	1 (1)	0 (0)
fehlend	1 (1)	0 (0)
krankheitsfreies Intervall, n (%)		
De-novo-Erkrankung	55 (31)	49 (29)
Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting	34 (19)	34 (20)
Rezidiv nach > 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting	88 (50)	86 (51)
Krankheitsstatus beim Screening, n (%)		
lokal fortgeschritten (nicht resezierbar)	4 (2)	5 (3)
metastasiert	173 (98)	164 (97)
Patientinnen / Patienten mit vorheriger Krebstherapie, n (%)	117 (66)	118 (70)
vorherige adjuvante oder neo-adjuvante Krebstherapie, n (%)	117 (66)	117[b] (69)
Taxane	101 (57)	102 (60)
Anthrazykline	93 (53)	97 (57)
Platin	23 (13)	21 (12)
Anti-PD-(L)1-Wirkstoff	9 (5)	5 (3)
Capecitabin	33 (19)	31 (18)
PARP-Inhibitoren	1 (1)	0 (0)
andere	107 (60)	103 (61)
Anzahl der vorherigen Krebstherapien, n (%)		
1	62 (35)	65 (38)
2	37 (21)	38 (22)
3	17 (10)	11 (7)
4	1 (1)	4 (2)
Therapieabbruch, n (%)[c]	157 (89)	164 (97)
Studienabbruch, n (%)[d]	114 (64)	123 (73)

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

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Sacituzumab govitecan** **N = 177**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **N = 169**
a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin. b. 1 Patientin oder 1 Patient hatte eine Vortherapie im metastasierten Stadium erhalten. c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (68 % vs. 75 %), Patientenentscheidung (7 % vs. 8 %). Enthalten sind 2 vs. 3 Patientinnen und Patienten, die die Therapie nie begonnen haben. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 5 vs. Kontrollarm: 1). d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligung (4 % vs. 7 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 107 vs. Kontrollarm: 112). ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; BMI: Body-Mass-Index; BRCA: Breast Cancer; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PARP: Poly(ADP-ribose)-Polymerasen; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UGT1A1: UDP-Glucuronosyltransferase 1A1; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika in der Studie ASCENT-03 waren zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 55 Jahre alt, bis auf einen Patienten (im Vergleichsarm) ausschließlich weiblich und mehrheitlich weiß (63 %). Der Großteil der Patientinnen und Patienten wies bei Studieneinschluss Metastasen auf (98 % bzw. 97 % im Interventions-bzw. Vergleichsarm) und mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte zum Studieneintritt einen ECOG-PS von 0 (64 %). Lediglich 1 Patientin wies einen PD-L1 CPS ≥ 10 auf. Eine De-novo-Erkrankung lag bei knapp 1 Drittel der Studienpopulation vor, während rund 20 % innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting ein Rezidiv hatten. Von den Patientinnen und Patienten, die eine vorherige Krebstherapie erhalten haben (66 % im Interventions- und 70 % im Vergleichsarm), hat knapp über die Hälfte im (neo)adjuvanten Stadium 1 vorherige Krebstherapie erhalten. Die Patientinnen waren mehrheitlich postmenopausal, wobei der Anteil im Interventionsarm mit 79 % etwas höher lag als im Vergleichsarm mit 71 %.

Zum Datenschnitt vom 22.04.2026 haben im Interventionsarm bereits 89 % der Patientinnen und Patienten die Therapie mit der Studienmedikation abgebrochen, im Vergleichsarm waren es 97 %. Häufigster Grund hierfür war jeweils eine Krankheitsprogression. Die Studie vorzeitig abgebrochen haben zu diesem Datenschnitt im Interventionsarm 64 % der Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 73 % der Patientinnen und Patienten, wobei die Angaben

auch Patientinnen und Patienten umfassen, die im Studienverlauf verstorben sind und einen Großteil der Abbrüche ausmachten.

Angaben zum Studienverlauf

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

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

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Sacituzumab govitecan** **N = 177[b]**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **N = 169[b]**
ASCENT-03		
Behandlungsdauer[c] [Monate]		
Median [Min; Max]	8,1 (0,2; 40,7)	5,4 (0,0; 31,3)
Mittelwert (SD)	10,4 (8,8)	6,7 (5,6)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	20,8 (0,5; 40,8)	19,6 (0,0; 36,1)
Mittelwert (SD)	19,4 (9,7)	18,4 (9,1)
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	8,1 (0,0; 40,7)	6,1 (0,0; 33,4)
Mittelwert (SD)	10,7 (8,8)	8,1 (6,8)
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	7,9 (0,0; 40,7)	6,1 (0,0; 33,4)
Mittelwert (SD)	10,7 (8,8)	8,0 (6,9)
Gesundheitszustand (EQ-ED VAS)		
Median [Min; Max]	8,5 (0,0; 40,7)	6,1 (0,0; 33,4)
Mittelwert (SD)	10,8 (8,8)	8,0 (6,9)
körperlicher Funktionszustand (PGI-S)		
Median [Min; Max][d]	5,6 (0,0; 37,3)	5,5 (0,0; 30,9)
Mittelwert (SD)	5,5 (5,5)	4,9 (4,0)
körperlicher Funktionszustand (PGI-C)	N = 135	N = 131
Median [Min; Max][e]	5,7 (1,2; 37,3)	5,6 (0,0; 30,9)
Mittelwert (SD)	6,9 (5,3)	6,1 (3,6)
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	8,1 (0,0; 40,7)	6,1 (0,0; 33,4)
Mittelwert (SD)	10,7 (8,8)	8,1 (6,8)

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

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Sacituzumab govitecan** **N = 177[b]**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **N = 169[b]**
EORTC QLQ-BR23		
Median [Min; Max]	7,9 (0,0; 40,7)	6,1 (0,0; 33,4)
Mittelwert (SD)	10,7 (8,8)	8,0 (6,9)
Nebenwirkungen[c]		
Median [Min; Max]	9,1 (0,5; 40,8)	6,6 (0,1; 33,8)
Mittelwert (SD)	11,3 (8,6)	8,5 (6,7)

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
b. Abweichende Patientenzahlen werden nur dargestellt, wenn sie relevant sind.
c. Angaben beziehen sich auf die Safety-Population, die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die (mindestens) 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (175 vs. 166 Patientinnen und Patienten).
d. Die Angaben zum Maximum erscheinen unplausibel, da gemäß Studienunterlagen die Beobachtung nur bis Woche 25 nach Studienbeginn erfolgen sollte. Für Q1 und Q3 liegen folgende Angaben vor (Interventions- bzw. Vergleichsarm): 3,7 und 6,0 bzw. 3,0 und 6,2 Monate.
e. Die Angaben zum Maximum erscheinen unplausibel, da gemäß Studienunterlagen die Beobachtung nur bis Woche 25 nach Studienbeginn erfolgen sollte. Für Q1 und Q3 liegen folgende Angaben vor (Interventions- bzw. Vergleichsarm): 5,3 und 6,3 bzw. 4,9 und 6,3 Monate.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire − Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire − Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Zum Datenschnitt vom 22.04.2026 ist die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm mit 8,1 Monaten 1,5-fach länger als im Vergleichsarm mit 5,4 Monaten.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 20,8 Monate und im Vergleichsarm 19,6 Monate. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer jeweils an das Behandlungsende gekoppelt ist bzw. maximal 25 Wochen betragen sollte (PGI-C und PGI-S) (siehe Tabelle 8), sind die Beobachtungszeiten demgegenüber deutlich verkürzt. Es lassen sich für diese Endpunkte nur Aussagen zu der Zeit unter Behandlung (zuzüglich 30 Tage) treffen, die im Interventionsarm im Median weniger als die Hälfte und im Vergleichsarm im Median circa ein Drittel der jeweiligen medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben umfasst. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen resultieren zudem aus dem Unterschied in den oben beschriebenen Behandlungsdauern zwischen Interventions- und Vergleichsarm jeweils auch unterschiedliche Beobachtungsdauern. Eine Ausnahme bilden die PGI-C und PGI-S, die in beiden Studienarmen laut Studienprotokoll jeweils nur bis Woche 25 erhoben werden sollten.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie **Wirkstoffklasse** **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)**	
	Sacituzumab govitecan **N = 177**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **N = 169**
Studie ASCENT-03		
Gesamt[b]	108 (61,0)	125 (74,0)
Taxane	46 (42,6)	22 (17,6)
Paclitaxel	37 (34,3)	14 (11,2)
Anthrazykline	22 (20,4)	18 (14,4)
Doxorubicin	6 (5,6)	7 (5,6)
Epirubicin	7 (6,5)	4 (3,2)
Platin-haltige Therapie	50 (46,3)	27 (21,6)
Carboplatin	44 (40,7)	23 (18,4)
Cisplatin	6 (5,6)	4 (3,2)
Anti-PD-(L)1-Wirkstoff	9 (8,3)	10 (8,0)
ADC	26 (24,1)	110 (88,0)
Sacituzumab govitecan	3 (2,8)	109 (87,2)
Trastuzumab Deruxtecan	21 (19,4)	21 (16,8)
andere	82 (75,9)	72 (57,6)
Capecitabin	31 (28,7)	35 (28,0)
Cyclophosphamid	12 (11,1)	12 (9,6)
Eribulin	27 (25,0)	19 (15,2)
Eribulinmesylat	7 (6,5)	10 (8,0)
Gemcitabin	23 (21,3)	13 (10,4)
Gemcitabin Hydrochlorid	9 (8,3)	6 (4,8)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie **Wirkstoffklasse** **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)**	
	Sacituzumab govitecan **N = 177**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **N = 169**
1. antineoplastische Folgetherapie[c, d]	108 (61,0)	124 (73,4)
Taxane	37 (34,3)	5 (4,0)
Paclitaxel	30 (27,8)	2 (1,6)
nab-Paclitaxel	5 (4,6)	2 (1,6)
Docetaxel	2 (1,9)	1 (0,8)
Anthrazykline	7 (6,5)	2 (1,6)
Epirubicin	3 (2,8)	2 (1,6)
pegyliertes liposomales Doxorubicinhydrochlorid	2 (1,9)	0
Platin	36 (33,3)	2 (1,6)
Carboplatin	30 (27,8)	2 (1,6)
Cisplatin	6 (5,6)	0
PD-1- oder PD-L1-Inhibitor	6 (5,6)	2 (1,6)
Pembrolizumab	5 (4,6)	0
PARP-Inhibitor	3 (2,8)	2 (1,6)
Olaparib	3 (2,8)	1 (0,8)
ADC	11 (10,2)	101 (80,8)
Sacituzumab govitecan	2 (1,9)	99 (79,2)
Trastuzumab deruxtecan	9 (8,3)	2 (1,6)
Andere	64 (59,3)	15 (12,0)
Capecitabin	17 (15,7)	10 (8,0)
Eribulin	17 (15,7)	1 (0,8)
Gemcitabin	22 (20,4)	2 (1,6)
Bevacizumab	5 (4,6)	0
Cyclophosphamid	4 (3,7)	1 (0,8)
Vinorelbin	3 (2,8)	0

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
b. Dargestellt sind Folgetherapien, die insgesamt ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm erhalten haben. Angaben zum Einsatz von Kombinationstherapien legt der pU nicht vor.
c. Angaben zu einem Patienten / einer Patientin aus dem Vergleichsarm fehlen
d. Dargestellt sind Folgetherapien, die ≥1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm erhalten haben. Angaben zum Einsatz von Kombinationstherapien legt der pU nicht vor.

ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nab: nanoparticle albumin-bound; PARP: Poly(ADP-ribose)-Polymerasen; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der Studie ASCENT-03 gab es keine Einschränkungen bezüglich der antineoplastischen Folgetherapien. Insgesamt haben 61 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 74 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine systemische Folgetherapie erhalten.

Die häufigste 1. Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation im Interventionsarm waren Paclitaxel und Carboplatin, gefolgt von Capecitabin, Eribulin und Gemcitabin. Diese Therapien entsprechen den in der Leitlinie der AGO [5] genannten Optionen. Ob für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine BRCA-spezifische Therapie angezeigt gewesen wäre, lässt sich, wie oben beschrieben, nicht beurteilen, da bei über der Hälfte der Patientinnen und Patienten keine Testung vor Studieneinschluss erfolgte.

Im Vergleichsarm war Sacituzumab govitecan bei 79 % der Patientinnen und Patienten (bezogen auf diejenigen, die eine Folgetherapie erhalten haben) die 1. Folgetherapie. Insgesamt erhielten ca. 87 % der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie in diesem Arm Sacituzumab govitecan. Gemäß Fachinformation ist Sacituzumab govitecan zugelassen für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, wenn diese entweder noch keine Therapie des fortgeschrittenen Stadiums erhalten haben oder wenn sie bereits 2 oder mehr Vortherapien hatten, davon mindestens 1 im fortgeschrittenen Stadium [13]. In der Studie hatten im Vergleichsarm 49 Patientinnen und Patienten (29 %) eine De-novo-Erkrankung und somit noch keine Vortherapie erhalten. Die Gabe von Sacituzumab als Folgetherapie nach einem Progress bei diesen Patientinnen und Patienten weicht von den Vorgaben der Fachinformation ab, da für die zulassungskonforme Gabe der Erhalt von mindestens 2 Vortherapien erforderlich ist. In den Leitlinien wird bei der Empfehlung von Sacituzumab govitecan für das fortgeschrittene TNBC keine Unterscheidung nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien getroffen [4,5].

In der Studie haben somit bis zu 49 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine nicht zulassungskonforme Folgetherapie erhalten. Dies wirkt sich lediglich auf den Endpunkt Gesamtüberleben aus, da die übrigen Endpunkte nur bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. bis Woche 25 nach Studienbeginn oder bis zum Beginn der nachfolgenden Krebstherapie erhoben wurden.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ASCENT-03	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ASCENT-03 als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass die demografischen sowie krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie ASCENT-03 die der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext angemessener widerspiegeln. Er beschreibt, dass das mediane Alter der Studienpopulation im Bereich der in Deutschland beobachteten Altersverteilung für das TNBC liege. Zudem gibt er an, dass nahezu ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen wurden und der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten weißer Abstammung sei, was den deutschen Versorgungskontext adäquat abbilde.

Der pU argumentiert weiter, dass zum Studieneinschluss nahezu alle Patientinnen und Patienten eine metastasierte Erkrankung aufgewiesen haben und sich entsprechend der beobachteten Stadienverteilung in der Versorgungsrealität nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem TNBC im lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadium befunden habe. Übereinstimmung mit der Versorgungsrealität sieht der pU auch in Bezug auf die Verteilung der Metastasenlokalisationen und die Nichteignung von PD-(L)1-gerichtete Immuntherapien. Zudem seien die im Vergleichsarm eingesetzten Wirkstoffe Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin relevante Therapieoptionen im deutschen Versorgungskontext, einschließlich der angewandten Dosierungsschemata, und die Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Studie ermögliche eine patientenindividuelle Behandlung und entspreche damit der Versorgungsrealität in Deutschland.

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
  - Symptomatik erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)
  - Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
  - körperlicher Funktionszustand erhoben anhand des Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und des Patient Global Impression of Change (PGI-C)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
  - erhoben anhand des EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs
  - gastrointestinale Toxizität
  - Neutropenie
  - Hautreaktionen
  - schwere Nephrotoxizität
  - periphere Neuropathie
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	körperlicher Funktionszustand (PGI-C, PGI-S)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs[b]	Abbruch wegen UEs	gastrointestinale Toxizität[c]	Neutropenie[d]	Hautreaktionen[e]	Nephrotoxizität[f]	periphere Neuropathie	Spezifische UEs
ASCENT-03	ja	ja	ja	nein[g]	ja	ja	ja	ja	ja	nein[g]	ja	nein[g]	nein[h]	nein[h]

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
c. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
d. operationalisiert als eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs).
e. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
f. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)
g. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden (siehe Abschnitt I 4.1).
h. keine geeigneten Daten vorhanden (siehe Abschnitt I 4.1).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire − Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire − Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen

EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D

Der pU legt in seinem Dossier für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Laut Studienunterlagen waren für die patientenberichteten Endpunkte neben der Analyse der Zeit bis zur 1. Verschlechterung weitere Analysen geplant, u. a. auch die Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung. Die bestätigte Verschlechterung ist inhaltlich grundsätzlich relevant und für die patientenberichteten Endpunkte wünschenswert, da sie eine nachhaltigere Veränderung als eine einmalige Verschlechterung abbildet. Entsprechende Analysen legt der pU in Modul 4 A nicht vor, ohne dies zu begründen. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen sind die Analysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung jedoch möglicherweise nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Um die Eignung der Analysen zur bestätigten Verschlechterung beurteilen zu können, wären die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven inklusive der Zensierungsmuster notwendig. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und der VAS des EQ-5D fand jeweils an Tag 1 jedes Zyklus und anschließend noch einmal 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation statt.

Die Erhebung der Fragebogen an Tag 1 jedes Zyklus führt dazu, dass diese bei den Patientinnen und Patienten, die Paclitaxel in 28-tägigen Zyklen erhalten haben, seltener erfolgte als bei den übrigen Patientinnen und Patienten, deren Studienmedikation in 21-Tage-Zyklen erfolgte. Hiervon waren 45 der insgesamt 169 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm betroffen. Um einen fairen Vergleich zwischen Intervention und Vergleichstherapie zu ermöglichen, wäre eine identische Erhebungsfrequenz notwendig, welche beispielsweise durch eine häufigere Erhebung gewährleistet werden könnte.

Dieser potenziell verzerrende Aspekt stellt die Ergebnisse der Studie nicht infrage, führt aber zu einer Reduktion der Aussagesicherheit.

Körperlicher Funktionszustand (PGI-C, PGI-S)

In der Studie ASCENT-03 wurden der PGI-C und der PGI-S eingesetzt. Beide Instrumente bestehen jeweils aus einer Frage, mittels derer die Patientinnen und Patienten ihren körperlichen Funktionszustand (PGI-S) bzw. dessen Veränderung seit Studienbeginn (PGI-C) bewerten sollten. Zur Bewertung der derzeitigen körperlichen Funktion standen im PGI-S 5 Antwortmöglichkeiten von „ausgezeichnet“ bis „sehr schlecht“ zur Verfügung. Auf die Frage nach der Veränderung der körperlichen Funktion seit Studienbeginn konnte anhand einer 7-stufigen Skala, von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“ geantwortet werden.

Der PGI-S sollte gemäß Studienunterlagen zu Studienbeginn und anschließend zwischen Woche 13 und Woche 25 jeweils an Tag 1 eines Zyklus erhoben werden, während der PGI-C ausschließlich von Woche 13 bis Woche 25 (jeweils an Tag 1 eines Zyklus) erhoben werden sollte. Für den Erhebungszeitraum liegen Angaben vor, die eine längere Beobachtungszeit

vermuten lassen (maximale Beobachtungsdauer 37,3 Monate, siehe Tabelle 10; sowie Angaben zu Rücklaufquoten bis einschließlich Woche 28). Unabhängig davon liegen für den PGI-S Auswertungen zu insgesamt 7 und für den PGI-C zu insgesamt 6 Messzeitpunkten vor. Bereits zu Woche 13 (1. Erhebung des PGI-C, 2. Erhebung des PGI-S) lagen die Rücklaufquoten für beide Instrumente bei ca. 51 %. Im Interventionsarm stieg die Rücklaufquote zwar bei den folgenden beiden Messzeitpunkten vorübergehend auf bis zu 71 % an, im Vergleichsarm blieb sie jedoch bei maximal 55 %. Das bedeutet, dass zum einen ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten nicht in die Analyse eingegangen ist. Zum anderen betrug der Unterschied zwischen den Rücklaufquoten zu Woche 16 und 19 jeweils rund 15 Prozentpunkte.

Beim PGI-S liegen zusätzlich Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung der Response-kriterien vor. In Modul 4 A wird beschrieben, dass jegliche Verschlechterung als Response gewertet werde, während gemäß Tabellenbeschriftung in Anhang 4 G nur Verschlechterungen auf die Kategorien „schwer“ und „sehr schwer“ als Response gewertet werden.

Insgesamt sind die vorliegenden Daten zu PGI-C und PGI-S nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung von PTs („mapping“)

Gemäß Studienbericht wurden in der Studie ASCENT-03 bevorzugten Begriffe (PTs) zum Teil anderen PTs zugeordnet (im Studienbericht als „mapping“ bezeichnet). Es sollte folgende Zuordnung der PTs erfolgen: Neutrophilenzahl erniedrigt zu Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt zu Leukopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt zu Lymphopenie, Haemoglobin erniedrigt und Erythrozytenzahl erniedrigt zu Anämie, Thrombozytenzahl vermindert zu Thrombozytopenie, Asthenie zu Fatigue, Typhlitis zu Neutropene Kolitis, Belastungsdyspnoe zu Dyspnoe. Diese von der Einteilung durch MedDRA abweichende Dokumentation war in den Studienunterlagen nicht präspezifiziert. Separate Ergebnisse für die einzelnen PTs vor der Zusammenfassung liegen nicht vor. Daraus resultiert eine Unsicherheit bezüglich der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu betroffenen PTs. Diese wirkt sich auch auf SOC-Ebene aus, wenn durch das „mapping“ PTs zusammengeführt werden, die eigentlich unterschiedlichen SOCs angehören.

Laborwerte

In der Studie ASCENT-03 erfolgte unabhängig von der UE-Erhebung eine separate Erhebung und Auswertung von Laborwerten. Laut Studienprotokoll sollten abnorme Laborwerte ohne klinische Bedeutung nur dann als UEs dokumentiert werden, wenn sie zu einer medizinischen oder chirurgischen Intervention, zu einer Unterbrechung, Anpassung oder einem Abbruch der

Studienmedikation führten. Die Schwere der abnormen Laborwerte sollte gemäß NCI-CTCAE (Version 5.0) bestimmt werden. Aufgrund der vorliegenden Definition ist es möglich, dass in der Studie ein abnormer Laborparameter mit CTCAE-Grad 3 oder 4 beobachtet, aber nicht als ein schweres UE erfasst wird. Dies führt somit potenziell und vor allem vor dem Hintergrund eines offenen Studiendesigns zu einer nicht vollständigen Erfassung, insbesondere der schweren UEs.

Angaben zu Laborparametern für die in der Nutzenbewertung relevante Teilpopulation liegen nicht vor. Für die Gesamtpopulation zeigt sich jedoch, dass beispielsweise für die Leukopenie nicht alle in der Studie aufgetretenen Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 / 4 als UE dokumentiert wurden. Laut den Auswertungen der Laborwerte für die Gesamtpopulation der Studie ASCENT-03 trat bei 29,2 % vs. 33,5 % der Patientinnen und Patienten nach der Randomisierung eine Verringerung der Leukozytenzahl vom CTCAE-Grad 3 / 4 auf. Es wurde jedoch lediglich für 7,3 % vs. 12,7 % der Patientinnen und Patienten die Leukopenie als schweres UE berichtet (PT Leukopenie, CTCAE-Grad 3 / 4). Der häufigste abweichende Laborwert vom CTCAE-Grad 3 / 4 in der Gesamtpopulation war mit 47,4 % vs. 43,4 % (Interventionsarm vs. Vergleichsarm) „Neutrophilenzahl erniedrigt“. Die Neutropenie wurde bei 43,6 % vs. 40,6 % der Patientinnen und Patienten als schweres UE berichtet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Untererfassung abnormer Laborparameter mit CTCAE-Grad 3 oder 4 als UEs die vorliegenden Ergebnisse für die UEs nicht infrage stellt, jedoch zu einer Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse führt.

Nephrotoxizität

Für den Endpunkt Nephrotoxizität, operationalisiert als SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs), liegen für die relevante Teilpopulation keine Ergebnisse vor, da die Häufigkeit in der Studie unterhalb der für eine Darstellung im Dossier festgelegten Schwelle lag. Gemäß der festgelegten Schwelle sollen SOCs und PTs dargestellt werden, die entweder bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten auftraten (in mindestens 1 Studienarm) oder wenn insgesamt ≥ 10 Patientinnen und Patienten betroffen waren, dabei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm.

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie wurden lediglich separate PTs erhoben, die einzeln betrachtet den Endpunkt nicht aussagekräftig abbilden. Eine übergreifende Operationalisierung, beispielsweise als SMQ, liegt nicht vor.

Neutropenie

Gemäß Studienunterlagen sollte die Neutropenie in der Studie ASCENT-03 als eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung der 3 PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und

febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs) erhoben werden. Der pU legt jedoch für die relevante Teilpopulation in Modul 4 A keine Ergebnisse zu dieser Operationalisierung vor.

Abweichend von der prädefinierten Auswertung der genannten 3 PTs legt der pU eine zusammengefasste Auswertung der 2 PTs Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt (siehe Angaben zum „mapping“ oben) vor, sowie eine separate Auswertung des PTs febrile Neutropenie. Eine Begründung für dieses Vorgehen des pU ist Modul 4 A nicht zu entnehmen.

Die nicht prädefinierte, isolierte Betrachtung dieser PTs ist für Aussagen zum Zusatznutzen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet.

Fazit

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten ist die Aussagesicherheit für schwere UEs reduziert. Da potenzielle spezifische UEs ebenfalls betroffen waren, insbesondere von der Untererfassung von abnormen Laborwerten mit CTCAE-Grad 3 / 4, werden die Ergebnisse zu spezifischen UEs als nicht verwertbar eingestuft.

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

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]

Studie		Endpunkte													
	Studienebene	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	körperlicher Funktionszustand (PGI-C, PGI-S)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs[b]	Abbruch wegen UEs	gastrointestinale Toxizität[c]	Neutropenie[d]	Hautreaktionen[e]	Nephrotoxizität[f]	periphere Neuropathie	Spezifische UEs
ASCENT-03	N	H[g]	H[h,i]	H[h,i]	–[j]	H[h,i]	H[k]	H[k]	H[h]	H[k]	–[j]	H[h,k]	–[j]	–[j]	–[j]

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
c. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
d. operationalisiert als eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs).
e. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
f. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)
g. Einsatz von Folgetherapien in relevantem Umfang nicht entsprechend der Zulassung, siehe Abschnitt I 3.2.
h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie (Abbruch wegen UEs)
i. im Studienverlauf frühzeitig abnehmender und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Rücklauf von Fragebogen
j. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.
k. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire − Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire − Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Es ergibt sich für alle Endpunkte, für die Ergebnisse vorliegen, ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben resultiert das hohe Verzerrungspotenzial aus der nicht zulassungskonformen Folgetherapie mit Sacituzumab govitecan für einen nicht unerheblichen Teil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms (treatment switching, siehe Abschnitt I 3.2).

Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS, wird das Verzerrungspotenzial zum einen aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft.

Zum anderen nahm die Rücklaufquote bei diesen Endpunkten im Studienverlauf frühzeitig ab. Zu Baseline lagen für rund 97 % der Patientinnen und Patienten Angaben vorl. Im Studienverlauf sanken die Rücklaufquoten im Interventionsarm für die 3 Instrumente und lagen ab Woche 22 (7. Visite nach Baseline) dauerhaft unter 70 %. Im Vergleichsarm trat bereits zu Woche 7 ein vorübergehender Rückgang der Rückläufe auf. Ab Woche 16 (5. Visite nach Baseline) lag die Rücklaufquote im Vergleichsarm dauerhaft unter 70 %. Zu Woche 16 und Woche 19 betrug der Unterschied zwischen den Rücklaufquoten der beiden Studienarmen knapp 15 Prozentpunkte. Dies gilt für alle 3 Instrumente. Die Ursache der niedrigen Rücklaufquote zu Woche 7 ist unbekannt. Es traten im Studienverlauf, vor allem im Vergleichsarm, relativ viele frühe potenziell informative Zensierungen auf (siehe I Anhang B), die die Verwertbarkeit der Ergebnisse nicht infrage stellen, jedoch zu einer Reduktion der Aussagesicherheit führen.

Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zu PGI-S und PGI-C waren aufgrund der bereits zu Woche 13 (1. Erhebung für den PGI-C bzw. 2. Erhebung für den PGI-S) niedrigen und im Verlauf differenziellen Rücklaufquoten nicht verwertbar (siehe Abschnitt I 4.1).

Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen, mit Ausnahme von Abbruch wegen UEs, war das Verzerrungspotenzial aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlicher Beobachtungszeit hoch. Die Aussagesicherheit des Endpunktes schwere UEs war zusätzlich durch die potenziell unvollständige Erfassung abweichender Laborwerte reduziert (siehe Abschnitt I 4.1). Für die Ergebnisse der Endpunkte Abbruch wegen UEs und Hautreaktionen, operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), wurde das Verzerrungspotenzial (darüber hinaus) wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie als hoch bewertet.

Für die Endpunkte körperlicher Funktionszustand, erhoben mittels PGI-C und PGI-S, Neutropenie, schwere Nephrotoxizität und periphere Neuropathie liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Sacituzumab govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine PD-1- oder PD-

L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

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

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan		Carboplatin / Gemcitabin + Paclitaxel		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
ASCENT-03					
Mortalität					
Gesamtüberleben	177	20,9 [18,1; 25,5] 111 (62,7)	169	19,8 [17,8; 22,4] 117 (69,2)	0,83 [0,64; 1,08]; 0,178
Morbidität[b]					
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[c])	177	9,8 [6,3; n. b.] 71 (40,1)	169	12,4 [10,3; n. b.] 57 (33,7)	1,12 (0,79; 1,60]; 0,527
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[d])					
Erschöpfung	177	1,4 [1,0; 1,7] 119 (67,2)	169	1,4 [1,1; 1,9] 124 (73,4)	0,98 [0,76; 1,26]; 0,879
Übelkeit und Erbrechen	177	1,9 [1,4; 2,8] 110 (62,1)	169	2,6 [1,7; 5,6] 93 (55,0)	1,24 (0,94; 1,64); 0,112
Schmerzen	177	5,6 [2,4; 8,8] 89 (50,3)	169	3,0 [2,4; 4,4] 100 (59,2)	0,85 [0,64; 1,14]; 0,299
Appetitverlust	177	3,6 [2,1; 8,8] 87 (49,2)	169	4,9 [2,4; 7,9] 84 (49,7)	0,98 [0,73; 1,33]; 0,882
Obstipation	177	2,4 [1,7; 3,6] 97 (54,8)	169	3,3 [1,9; 6,5] 90 (53,3)	1,00 [0,75; 1,33]; 0,895
Diarrhoe	177	1,7 [1,2; 2,2] 119 (67,2)	169	6,9 [4,7; n. b.] 71 (42,0)	2,36 [1,75; 3,18]; < 0,001
Dyspnoe	177	12,2 [7,7; n. b.] 65 (36,7)	169	4,7 [2,8; 5,8] 89 (52,7)	0,56 [0,40; 0,77]; < 0,001
Schlaflosigkeit	177	5,5 [3,6; 10,8] 80 (45,2)	169	4,2 [3,1; 5,7] 87 (51,5)	0,80 [0,59; 1,09]; 0,133

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan		Carboplatin / Gemcitabin + Paclitaxel		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[d])					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	177	1,0 [0,8; 1,1] 130 (73,4)	169	2,0 [1,4; 3,5] 105 (62,1)	1,72 [1,32; 2,23]; < 0,001
Symptome im Brustbereich	177	24,7 [10,2; n. b.] 53 (29,9)	169	n. e. 40 (23,7)	1,10 [0,73; 1,68]; 0,615
Symptome im Armbereich	177	6,5 [4,1; 9,6] 86 (48,6)	169	3,8 [2,8; 5,6] 85 (50,3)	0,79 [0,58; 1,07]; 0,143
Belastung durch Haarausfall	177	3,5 [0,9; n. b.] 16 (9,0)	169	1,4 [1,0; 3,3] 20 (11,8)	0,68 [0,35; 1,33]; 0,136
körperlicher Funktionszustand (PGI-C – Zeit bis zur Verschlechterung)			keine geeigneten Daten[e]		
körperlicher Funktionszustand (PGI-S – Zeit bis zur Verschlechterung)			keine geeigneten Daten[e]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[b]					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung[f])					
globaler Gesundheitsstatus	177	3,6 [2,1; 5,7] 102 (57,6)	169	4,1 [2,6; 4,9] 96 (56,8)	0,96 [0,72; 1,27]; 0,767
körperliche Funktion	177	5,6 [3,3; 9,2] 89 (50,3)	169	4,6 [2,9; 6,0] 93 (55,0)	0,90 [0,67; 1,21]; 0,507
Rollenfunktion	177	1,6 [1,4; 2,4] 103 (58,2)	169	2,8 [1,9; 3,8] 115 (68,0)	0,96 [0,74; 1,26]; 0,883
kognitive Funktion	177	4,2 [2,9; 5,7] 98 (55,4)	169	3,5 [2,4; 4,1] 104 (61,5)	0,82 [0,62; 1,08]; 0,131
emotionale Funktion	177	8,4 [4,9; 11,4] 83 (46,9)	169	9,1 [6,5; 12,3] 68 (40,2)	1,07 [0,77; 1,48]; 0,751
soziale Funktion	177	2,4 [1,5; 3,6] 102 (57,6)	169	3,3 [2,2; 4,5] 100 (59,2)	0,95 [0,72; 1,26]; 0,935

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Sacituzumab govitecan**		**Carboplatin / Gemcitabin + Paclitaxel**		**Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[f]					
Körperbild	177	2,3 [1,7; 3,7] 99 (55,9)	169	5,1 [3,0; 9,3] 76 (45,0)	1,45 [1,07; 1,97]; 0,020
sexuelle Aktivität	177	n. e. 46 (26,0)	169	n. e. 46 (27,2)	0,84 [0,56; 1,27]; 0,455
Freude an Sex	177	n. e. 7 (4,0)	169	n. e. 9 (5,3)	1,12 [0,41; 3,06]; 0,771
Zukunftsperspektive	177	5,5 [2,4; 11,3] 66 (37,3)	169	6,3 [3,3; 10,2] 60 (35,5)	1,01 [0,71; 1,45); 0,687
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	175	0,1 [0,1; 0,2] 175 (100)	166	0,2 [0,1; 0,2] 163 (98,2)	—
SUEs	175	n. e. 52 (29,7)	166	18,9 [12,2; n. b.] 53 (31,9)	0,83 [0,56; 1,22]; 0,329
schwere UEs[g]	175	1,6 [1,0; 3,5] 120 (68,6)	166	1,7 [1,2; 2,3] 127 (76,5)	0,82 [0,64; 1,06]; 0,117
Abbruch wegen UEs[h]	175	n. e. 9 (5,1)	166	28,3 [14,6; n. b.] 29 (17,5)	0,21 [0,10; 0,46]; < 0,001
gastrointestinale Toxizität[i]	175	n. e. 33 (18,9)	166	n. e. [26,97; n. b.] 7 (4,2)	4,38 [1,93; 9,92]; < 0,001
Neutropenie	keine geeigneten Daten[e]				
Hautreaktionen[j]	175	0,95 [0,72; 1,35] 120 (68,6)	166	17,08 [6,21; n. b.] 67 (40,4)	2,46 (1,82; 3,32]; < 0,001
Nephrotoxizität[k]	keine geeigneten Daten[e]				
periphere Neuropathie (UEs)	keine geeigneten Daten[e]				

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan		Carboplatin / Gemcitabin + Paclitaxel		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin. b. Analyse mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells, unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv nach > 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA / Kanada / Westeuropa vs. Rest der Welt). c. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 h. Abbruch mindestens 1 Komponente i. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) j. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) k. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 32; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Obstipation und Schlaflosigkeit

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

Diarrhoe

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal krankheitsfreies Intervall vor (siehe Abschnitt I 4.4).

Für Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit De-novo-Erkrankung ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Gruppe nicht belegt.

Dyspnoe

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

Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)

Nebenwirkungen der systemischen Therapie

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

Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall

Für die Endpunkte Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperlicher Funktionszustand (PGI-S und PGI-C)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionszustand, erhoben mittels PGI-S und PGI-C, liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des Instruments EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-BR23

Körperbild

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

Sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.4).

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre 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 für diese Gruppe nicht belegt.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es 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.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.4).

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre 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 für diese Gruppe nicht belegt.

Hautreaktionen (schweres UE) und gastrointestinale Toxizität (schweres UE)

Für die Endpunkte Hautreaktionen (schweres UE) und gastrointestinale Toxizität (schweres UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere Nephrotoxizität (schweres UE), periphere Neuropathie (UEs) und Neutropenie (schweres UE)

Für die Endpunkte schwere Nephrotoxizität (schweres UE), periphere Neuropathie (UEs) und Neutropenie (schweres UE) liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten vs. Rezidiv nach > 12 Monaten)

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da die relevante Teilpopulation lediglich 1 Mann umfasst.

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

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

Die Subgruppenergebnisse sind in Tabelle 16 und Tabelle 17 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen befinden sich in I Anhang B.5.

Tabelle 16: Subgruppen (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sacituzumab govitecan		Carboplatin / Gemcitabin + Paclitaxel		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][b]	p-Wert[c]
ASCENT-03						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[d])						
Diarrhoe						
krankheitsfreies Intervall						
De-novo-Erkrankung	55	1,71 [1,05; 17,35] 30 (54,5)	49	3,32 [1,87; 6,01] 28 (57,1)	1,16 [0,69; 1,96]	0,573
Rezidiv[e]	122	k. A. 89 (83,0)[f]	120	k. A. 43 (35,8)[f]	3,16 [2,19; 4,56][g]	<0,001[g]
Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten	34	2,10 [0,99; 4,11] 25 (73,5)	34	6,90 [2,89; n. b.] 12 (35,3)	2,24 [1,12; 4,49]	0,019
Rezidiv nach > 12 Monaten	88	1,18 [0,82; 2,17] 64 (72,7)	86	n. e. [5,52; n. b.] 31 (36,0)	3,61 [2,34; 5,57]	< 0,001
Gesamt[h]					Interaktion[i]:	0,004

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
b. HR und KI basieren auf Cox-Proportional-Hazards-Modell.
c. p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.
d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
e. Zusammenfassung der Subgruppen Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten und Rezidiv nach > 12 Monaten
f. eigene Berechnung
g. eigene Berechnung: metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten und Rezidiv nach > 12 Monaten (Modell mit festem Effekt)
h. Dieser p-Wert bezieht sich auf De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten vs. Rezidiv nach > 12 Monaten. Der p-Wert für De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv ist 0,002 (eigene Berechnung; Q-Test).
i. Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sacituzumab govitecan		Carboplatin / Gemcitabin + Paclitaxel		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][b]	p-Wert[c]
ASCENT-03						
Nebenwirkungen						
SUEs						
Alter						
< 65 Jahre	132	n. e. 33 (25,0)	128	29,01 [9,76; n. b.] 42 (32,8)	0,63 [0,40; 0,995]	0,045
≥ 65 Jahre	43	11,40 [1,31; n. b.] 19 (44,2)	38	18,92 [12,22; n. b.] 11 (28,9)	1,74 [0,82; 3,67]	0,146
Gesamt					Interaktion[d]:	0,025
Abbruch wegen UEs						
Alter						
< 65 Jahre	132	n. e. 4 (3,0)	128	28,32 [12,06; n. e.] 24 (18,8)	0,10 [0,04; 0,30]	< 0,001
≥ 65 Jahre	43	n. e. 5 (11,6)	38	19,61 [19,61; n. e.] 5 (13,2)	0,86 [0,24; 3,06]	0,818
Gesamt					Interaktion[d]:	0,013

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
b. HR und KI basieren auf Cox-Proportional-Hazards-Modell.
c. p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.
d. Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Morbidität (Symptomatik)

Diarrhoe (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Diarrhoe (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal krankheitsfreies Intervall vor.

Aufgrund der Homogenität der Subgruppen Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten und Rezidiv nach > 12 Monaten wurden diese zu einer Subgruppe metaanalytisch zusammengefasst. Die Ableitung des Zusatznutzens für diesen Endpunkt beruht im Weiteren auf den Ergebnissen der eigenen Berechnungen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten mit De-novo-Erkrankung zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit De-novo-Erkrankung ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

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

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und zu Nebenwirkungen

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

Symptomatik

Für die Endpunkte Diarrhoe und Dyspnoe, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie Nebenwirkungen der systemischen Therapie, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[b]**	**Ableitung des Ausmaßes[c]**
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	20,9 vs. 19,8 Monate HR: 0,83 [0,64; 1,08] p = 0,178	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	9,8 vs. 12,4 Monate HR: 1,12 (0,79; 1,60] p = 0,527	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Erschöpfung	1,4 vs. 1,4 Monate HR: 0,98 [0,76; 1,26] p = 0,879	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,9 vs. 2,6 Monate HR: 1,24 (0,94; 1,64) p = 0,112	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	5,6 vs. 3,0 Monate HR: 0,85 [0,64; 1,14] p = 0,299	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	3,6 vs. 4,9 Monate HR: 0,98 [0,73; 1,33] p = 0,882	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	2,4 vs. 3,3 Monate HR: 1,00 [0,75; 1,33] p = 0,895	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[b]**	**Ableitung des Ausmaßes[c]**
Diarrhoe krankheitsfreies Intervall De-novo-Erkrankung	1,7 vs. 3,3 Monate HR: 1,16 [0,69; 1,96] p = 0,573	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rezidiv	k. A. vs. k.A. Monate HR: 3,16 [2,19; 4,56] HR: 0,32 [0,22; 0,46][d] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI_o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe	12,2 vs. 4,7 Monate HR: 0,56 [0,40; 0,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI_o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schlaflosigkeit	5,5 vs. 4,2 Monate HR: 0,80 [0,59; 1,09] p = 0,133	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1,0 vs. 2,0 Monate HR: 1,72 [1,32; 2,23] HR: 0,58 [0,45; 0,76][d] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI_o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Symptome im Brustbereich	24,7 vs. n.e. Monate HR: 1,11 [0,73; 1,68] p = 0,684	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	6,5 vs. 3,8 Monate HR: 0,79 [0,58; 1,07] p = 0,143	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	3,5 vs. 1,4 Monate HR: 0,68 [0,35; 1,33] p = 0,136	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[b]**	**Ableitung des Ausmaßes[c]**
körperlicher Funktionszustand (PGI-C – Zeit bis zur Verschlechterung)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionszustand (PGI-S – Zeit bis zur Verschlechterung)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
globaler Gesundheitsstatus	3,6 vs. 4,1 Monate HR: 0,96 [0,72; 1,27] p = 0,767	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	5,6 vs. 4,6 Monate HR: 0,90 [0,67; 1,21] p = 0,507	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	1,6 vs. 2,8 Monate HR: 0,96 [0,74; 1,26] p = 0,883	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	4,2 vs. 3,5 Monate HR: 0,82 [0,62; 1,08] p = 0,131	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	8,4 vs. 9,1 Monate HR: 1,07 [0,77; 1,48] p = 0,751	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	2,4 vs. 3,3 Monate HR: 0,95 [0,72; 1,26] p = 0,935	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
Körperbild	2,3 vs. 5,1 Monate HR: 1,45 [1,07; 1,97] HR: 0,69 [0,51; 0,93][d] p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0{,}90 = KI_o < 1{,}00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,84 [0,56; 1,27] p = 0,455	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[b]**	**Ableitung des Ausmaßes[c]**
Freude an Sex	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,12 [0,41; 3,06] p = 0,771	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	5,5 vs. 6,3 Monate HR: 1,01 [0,71; 1,45) p = 0,687	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. 29,0 Monate HR: 0,63 [0,40; 0,995] p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen 0,90 = KI_o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	11,4 vs. 18,9 Monate HR: 1,74 [0,82; 3,67] p = 0,146	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	1,6 vs. 1,7 Monate HR: 0,82 [0,64; 1,06] p = 0,117	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. 28,3 Monate HR: 0,10 [0,04; 0,30] p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI_o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	n. e. vs. 19,6 Monate HR: 0,86 [0,24; 3,06] p = 0,818	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
gastrointestinale Toxizität (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 4,38 [1,93; 9,92] HR: 0,23 [0,10; 0,52][d] p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen KI_o < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[b]**	**Ableitung des Ausmaßes[c]**
Neutropenie (schwere UEs)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hautreaktionen (UEs)	1,0 vs. 17,1 Monate HR: 2,46 [1,82; 3,32] HR: 0,41 [0,30; 0,55][d] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI_o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
periphere Neuropathie (UEs)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 32; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
-	-
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30): ▪ Dyspnoe: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30): ▪ Diarrhoe: ▫ Krankheitsfreies Intervall (Rezidiv): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich Symptomatik (EORTC QLQ-BR23): ▪ Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
-	gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-BR23: ▪ Körperbild: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ gastrointestinale Toxizität (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Hautreaktionen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte körperlicher Funktionszustand (PGI-S, PGI-C), schwere Nephrotoxizität (schwere UEs), periphere Neuropathie (UEs) und Neutropenie (schwere UEs) liegen keine geeigneten Daten vor.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 32; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Da in der relevanten Teilpopulation der Studie ASCENT-03 lediglich 1 Mann eingeschlossen war, können aus den vorliegenden Daten keine Aussagen für Männer getroffen werden.

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

Tabelle 20: Sacituzumab govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a, b, c]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist[d]	▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus: ▫ Doxorubicin oder ▫ Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▫ Epirubicin oder ▫ Docetaxel (nur für Patientinnen) oder ▫ **Paclitaxel** (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▪ Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage) oder ▪ Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) oder ▪ **eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie**	Zusatznutzen nicht belegt[e]

a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den GBA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert.
b. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschen Tumorwachstums kann laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Monochemotherapie ist laut Leitlinienempfehlungen zu bevorzugen.
c. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann gemäß GBA jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist gemäß GBA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.
d. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine (weitere) BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.
e. In die Studie ASCENT-03 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Zudem umfasst die für die Dossierbewertung relevante Teilpopulation nur 1 männlichen Patienten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf männliche Patienten übertragen werden können.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der anhand der zugeteilten Vergleichstherapie 2 Teilpopulationen bildet und für die Patientenpopulation, die eine Taxan-haltige systemische Monotherapie bestehend aus Paclitaxel erhält, einen erheblichen Zusatznutzen und für die Patientenpopulation, die eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Kombinationstherapie bestehend aus Carboplatin und Gemcitabin erhält, einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

2. Armstrong N, Ryder S, Forbes C et al. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. Clin Epidemiol 2019; 11: 543-561. https://doi.org/10.2147/clep.S206949.

3. Engel C, Rhiem K, Hahnen E et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. BMC Cancer 2018; 18(1): 265. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4029-y.

4. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer (Version 3.2026) [online]. 2026 [Zugriff: 01.09.2026]. URL: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419.

5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Version 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/Empfehlungen_2026/Deutsch/AGO_2026D_Gesamtdatei.pdf.

6. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 5.0; AWMF-Registernummer: 032-045OL [online]. 2025 [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_5/LL_Mammakarzinom_Langversion_5.0.pdf.

7. Gilead Sciences. ASCENT-03. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 – Clinical Study Report - Addendum 1 [unveröffentlicht]. 2026.

8. Gilead Sciences. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 [online]. [Zugriff: 27.08.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005743-79.

9. Gilead Sciences. Study of Sacituzumab Govitecan-hziy Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ASCENT-03) [online]. 2026 [Zugriff: 27.08.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382299.

10. Gilead Sciences. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 [online]. 2026 [Zugriff: 27.08.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504195-14-00.

11. Cortes J, Punie K, Barrios C et al. Sacituzumab Govitecan in Untreated, Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2025; 393(19): 1912–1925. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511734.

12. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol 2020; 38(12): 1346-1366. https://doi.org/10.1200/jco.19.02309.

13. Gilead Sciences Ireland. Trodelvy 200 mg [online]. 06.2026 [Zugriff: 24.06.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023556/trodelvy-r-200-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung.

14. medac. Carbomedac [online]. 06.2023 [Zugriff: 01.09.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/detail/008476/carbomedac-r-10-mg-ml.

15. Accord Healthcare. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2025 [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2024-01/Accord_Fachinformation_Gemcitabin_100%20mg_ml.pdf.

16. Gemeinsamer Bundesauschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 22.04.2026 [online]. 2026 [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1092/AM-RL-VI-Off-label-2026-04-22.pdf.

17. onkovis. Paclitaxel onkovis 6 mg/ml [online]. 01.2023 [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/011956/paclitaxel-onkovis.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Sacituzumab govitecan

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Breast Cancer [Conditions/Diseases] AND Sacituzumab Govitecan OR IMMU-132 OR hRS7-SN38 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

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

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
breast [Contain all of these terms] AND Sacituzumab, IMMU-132, IMMU132, hRS7-SN38, hRS7SN38 [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ASCENT-03

I Anhang B.1 Mortalität

I Anhang B.1.1 Gesamtüberleben

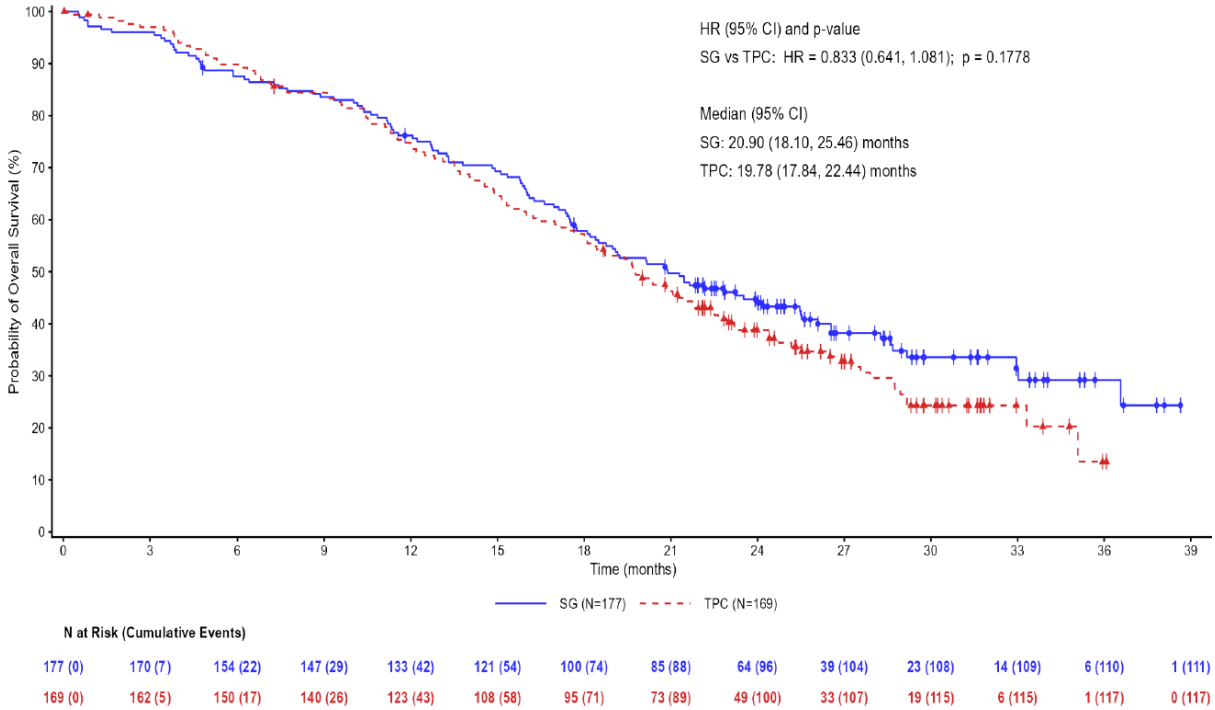


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

I Anhang B.2 Morbidität

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

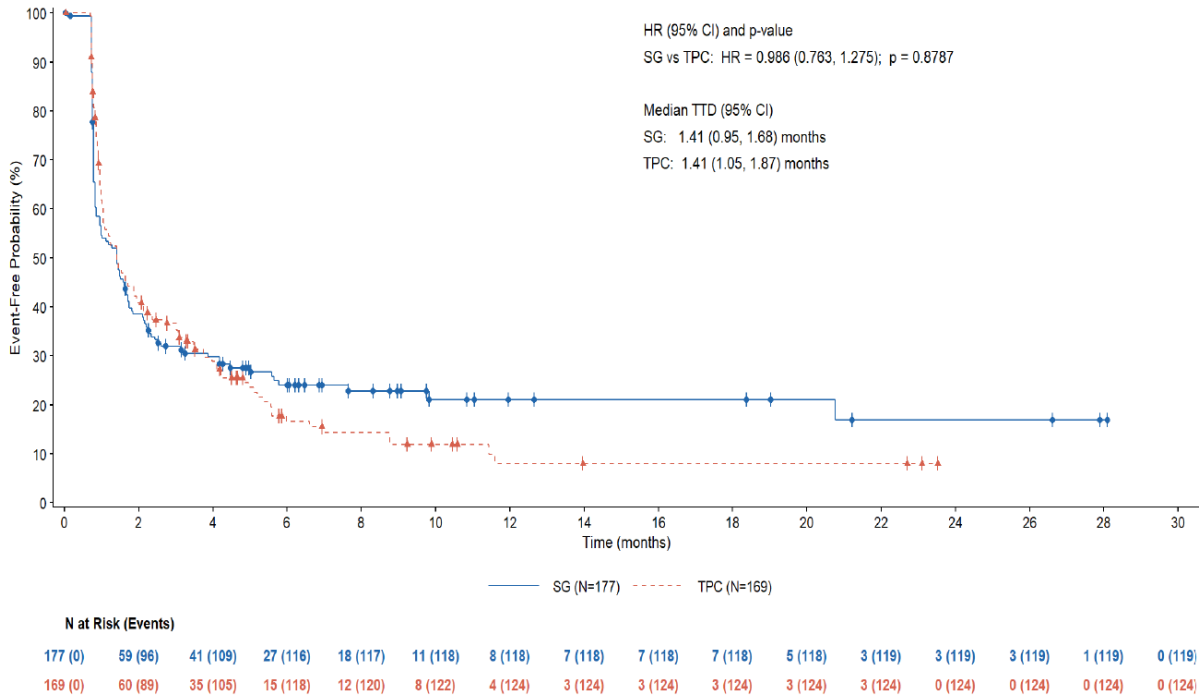


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

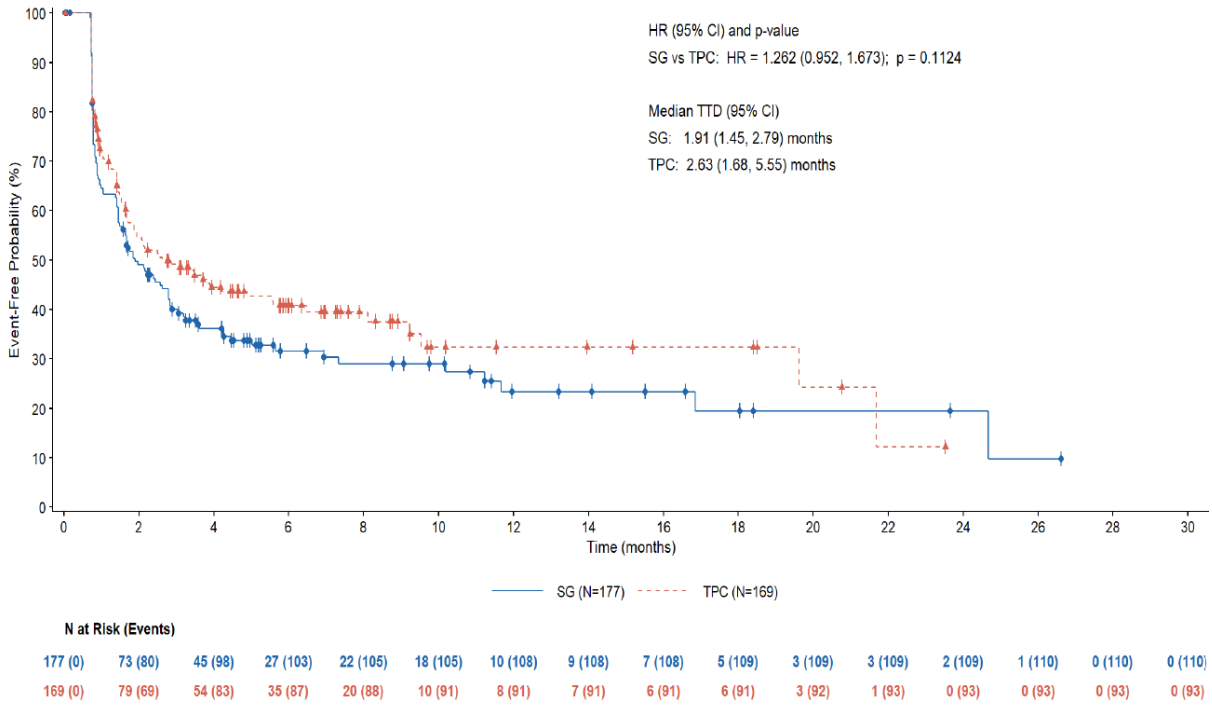


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

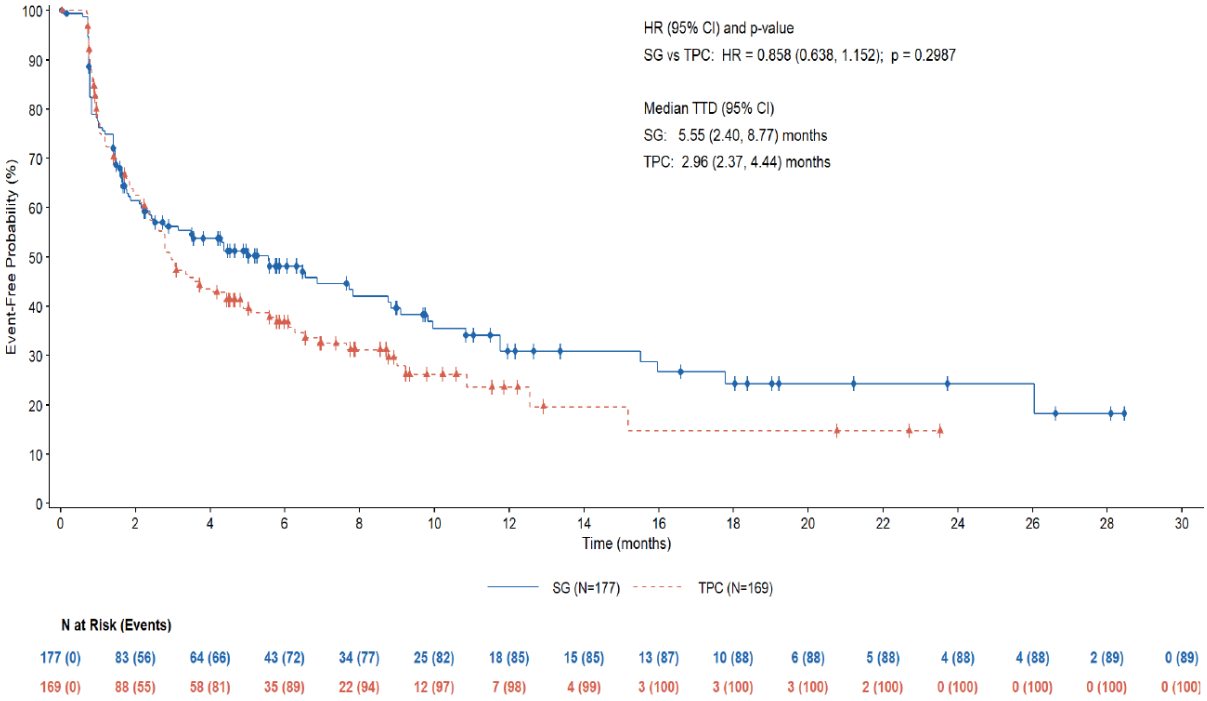


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

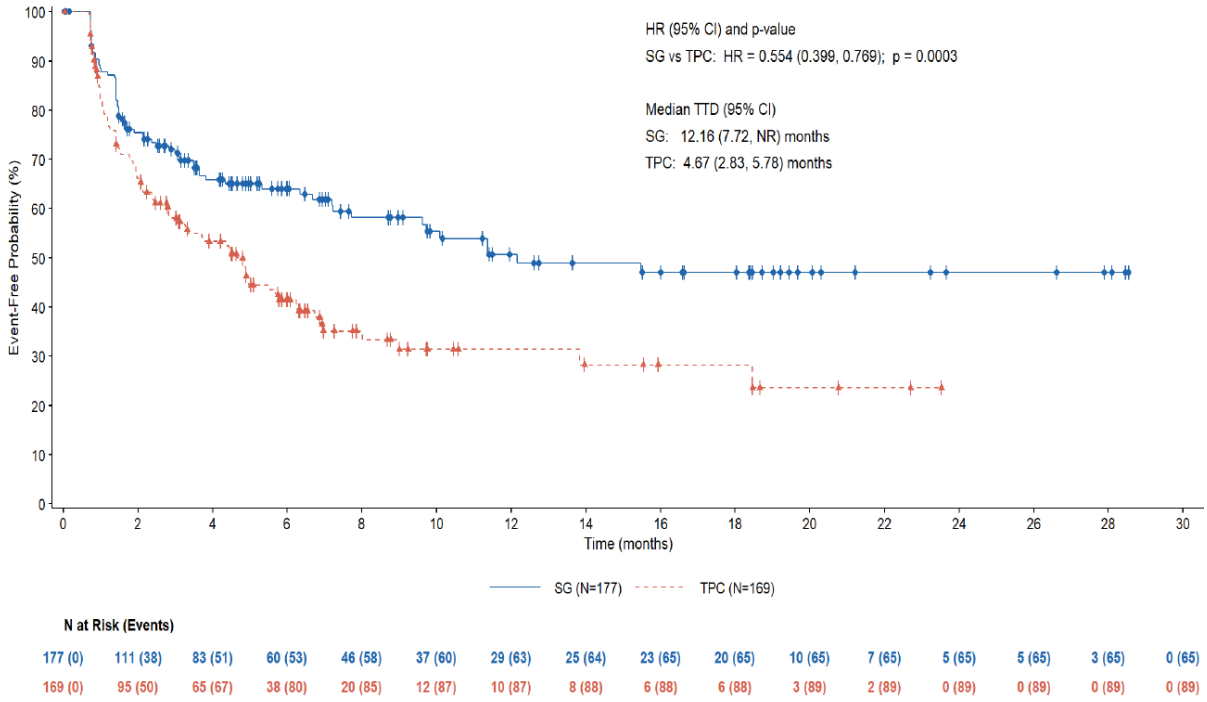


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

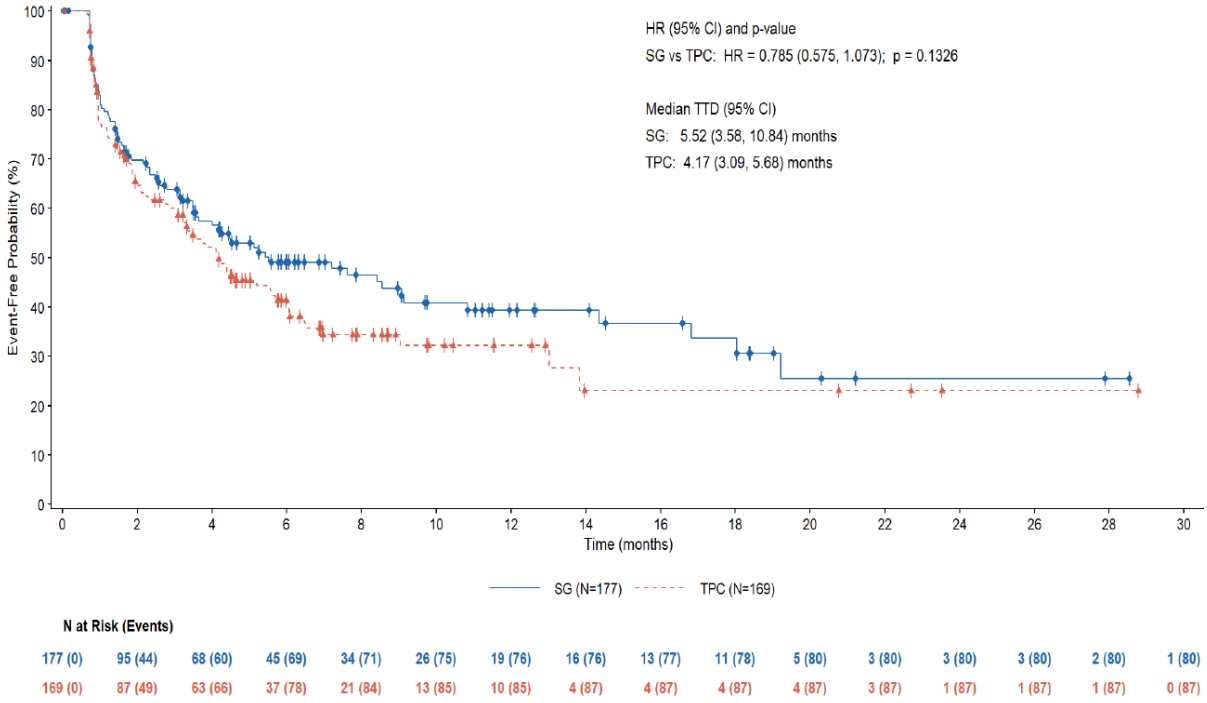


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

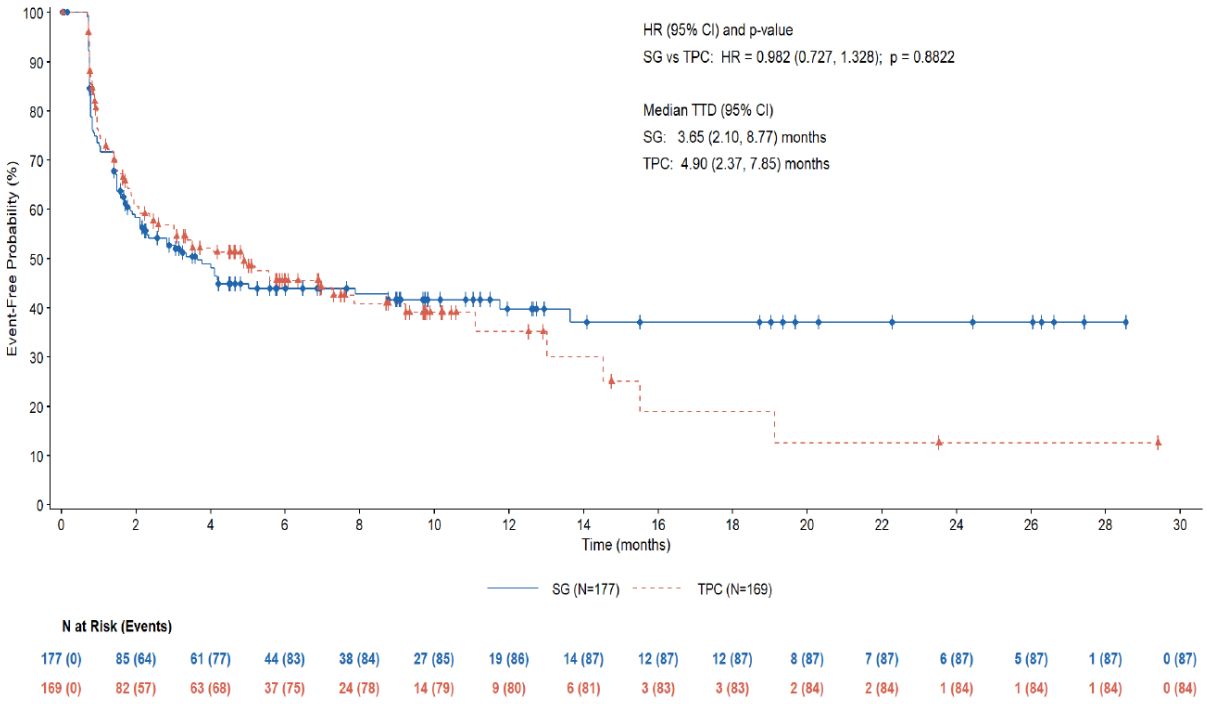


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

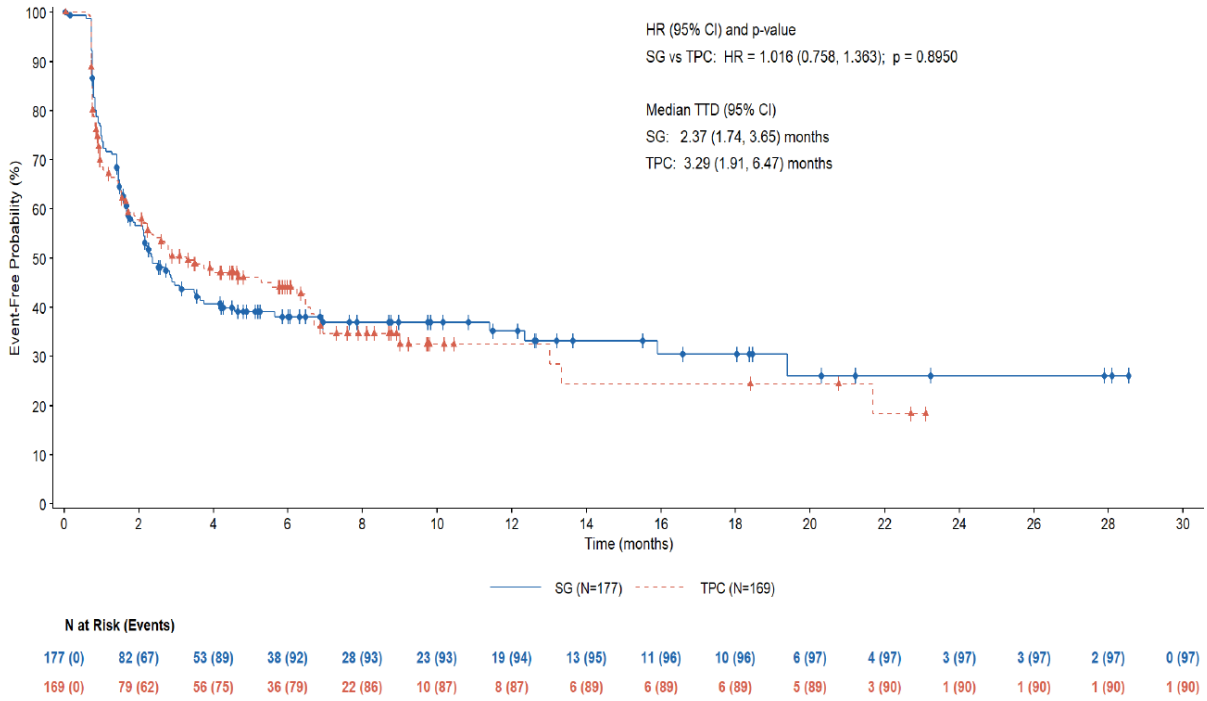


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

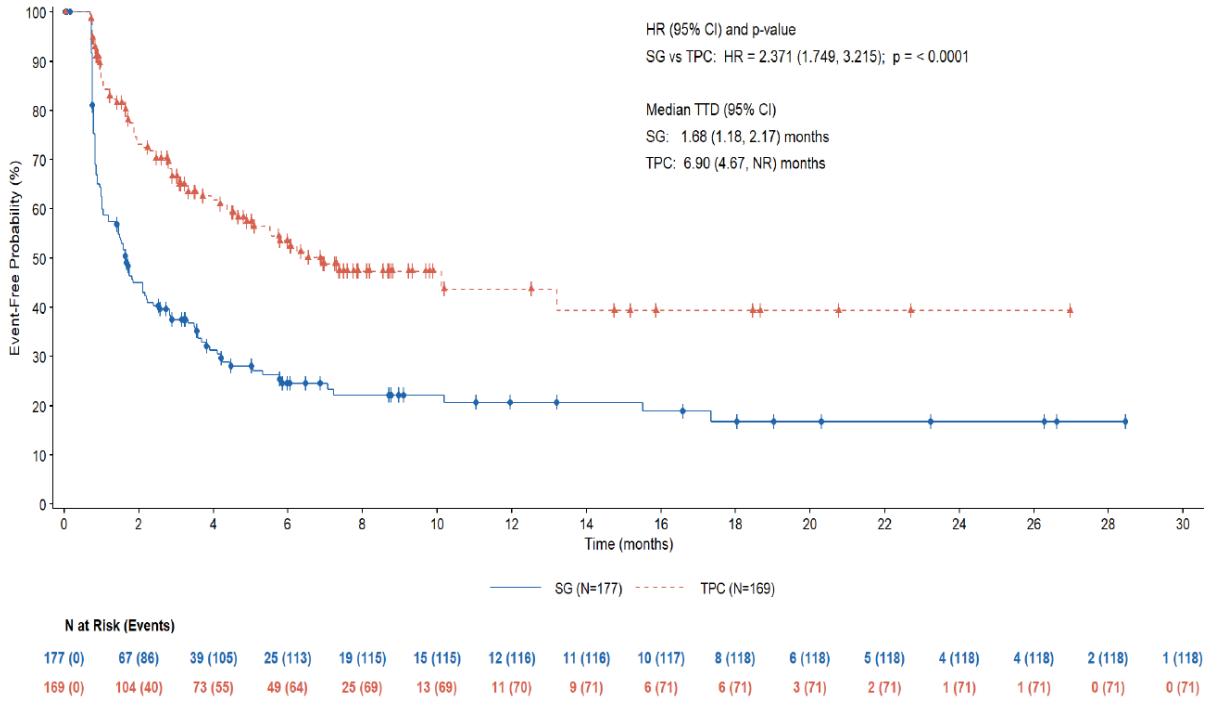


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

I Anhang B.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)

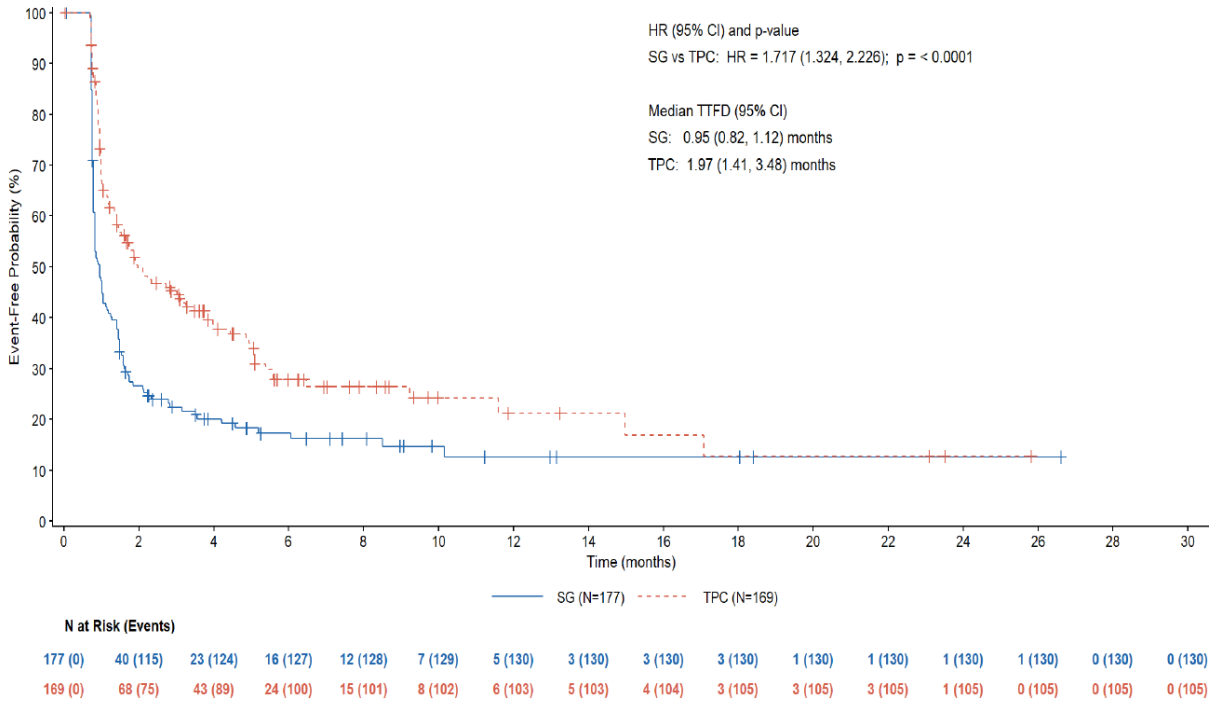


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

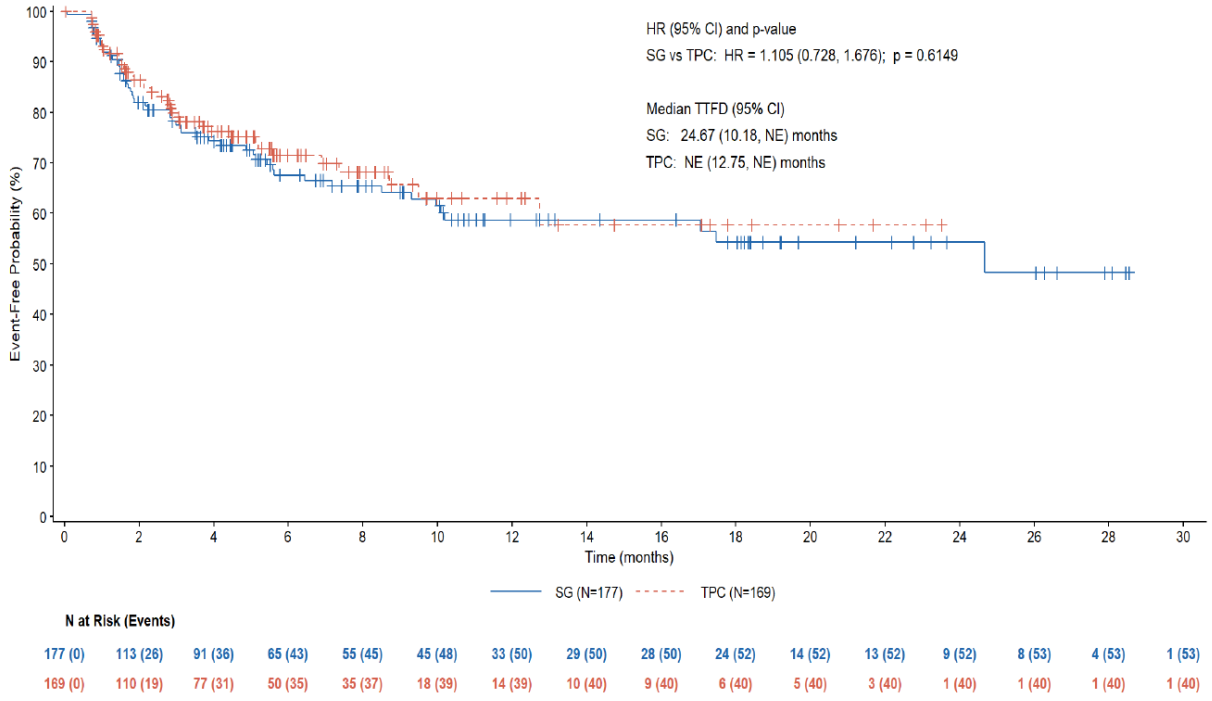


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

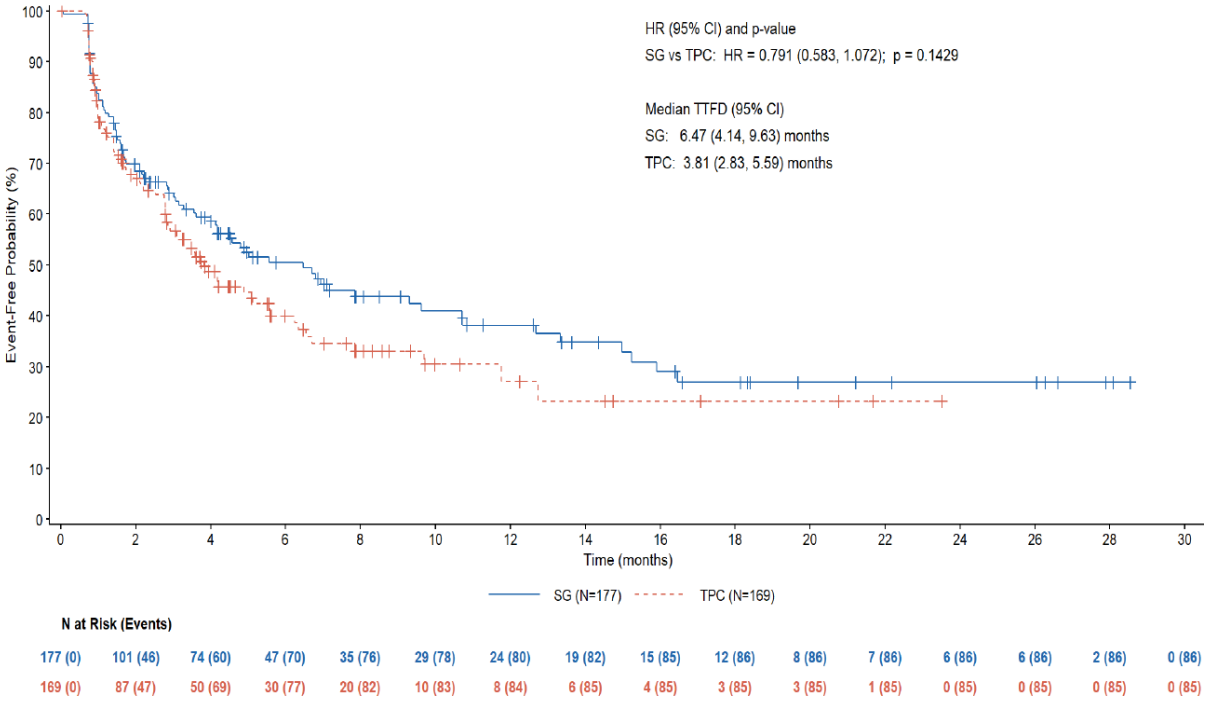


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

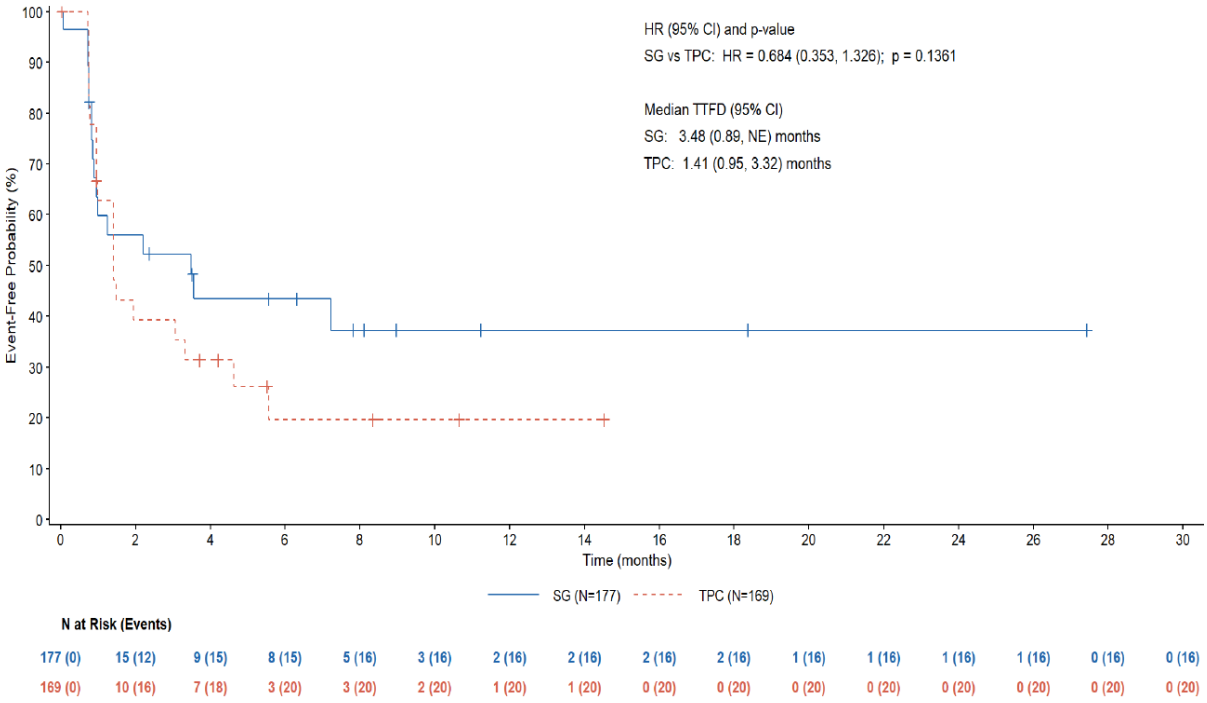


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

I Anhang B.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

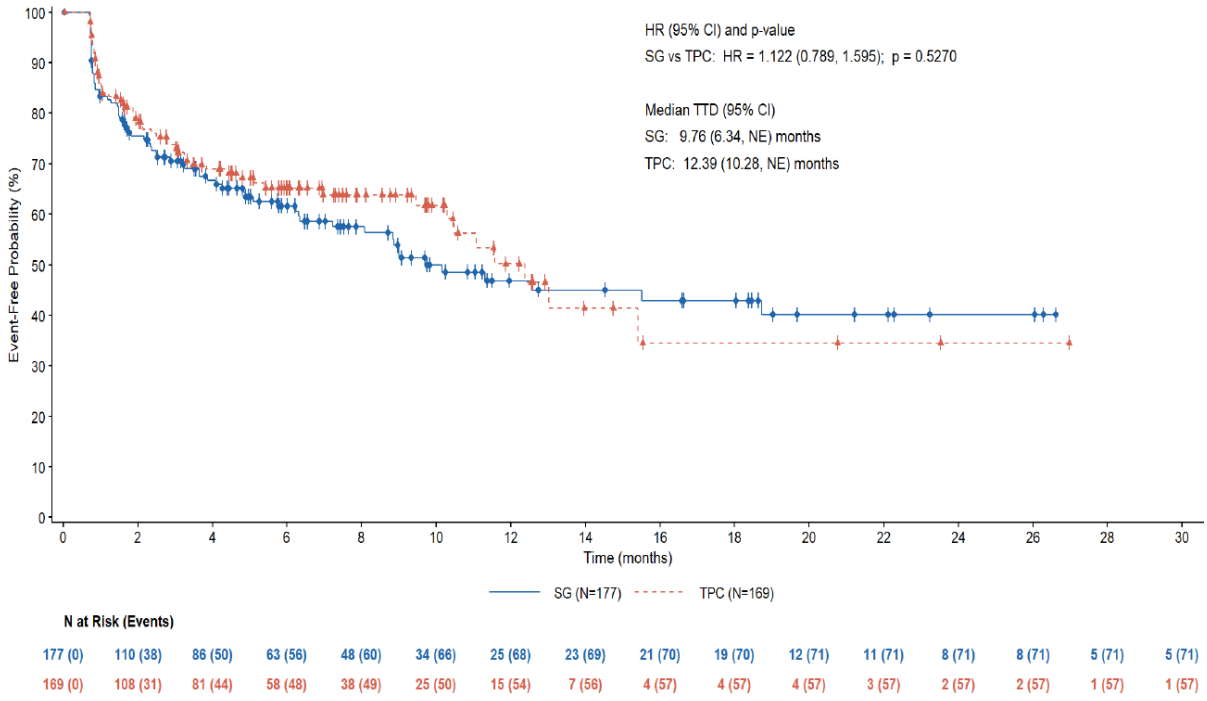


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

I Anhang B.2.4 Körperlicher Funktionszustand

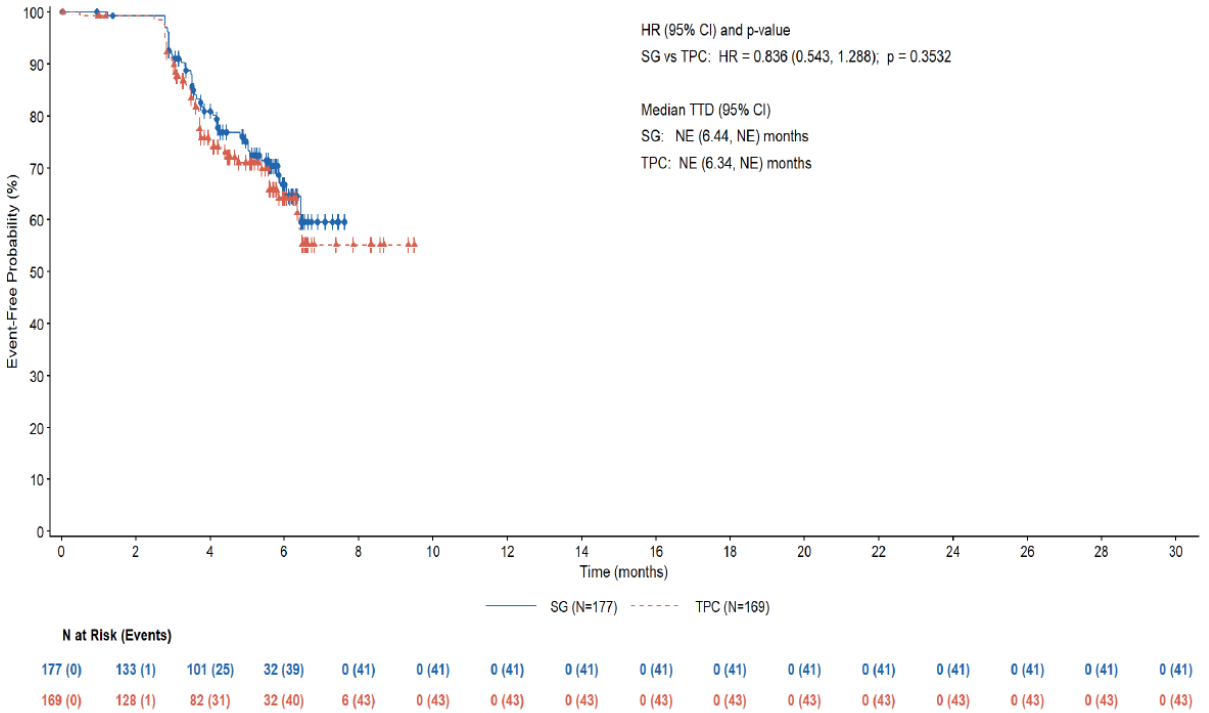


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperlicher Funktionszustand (PGI-C)

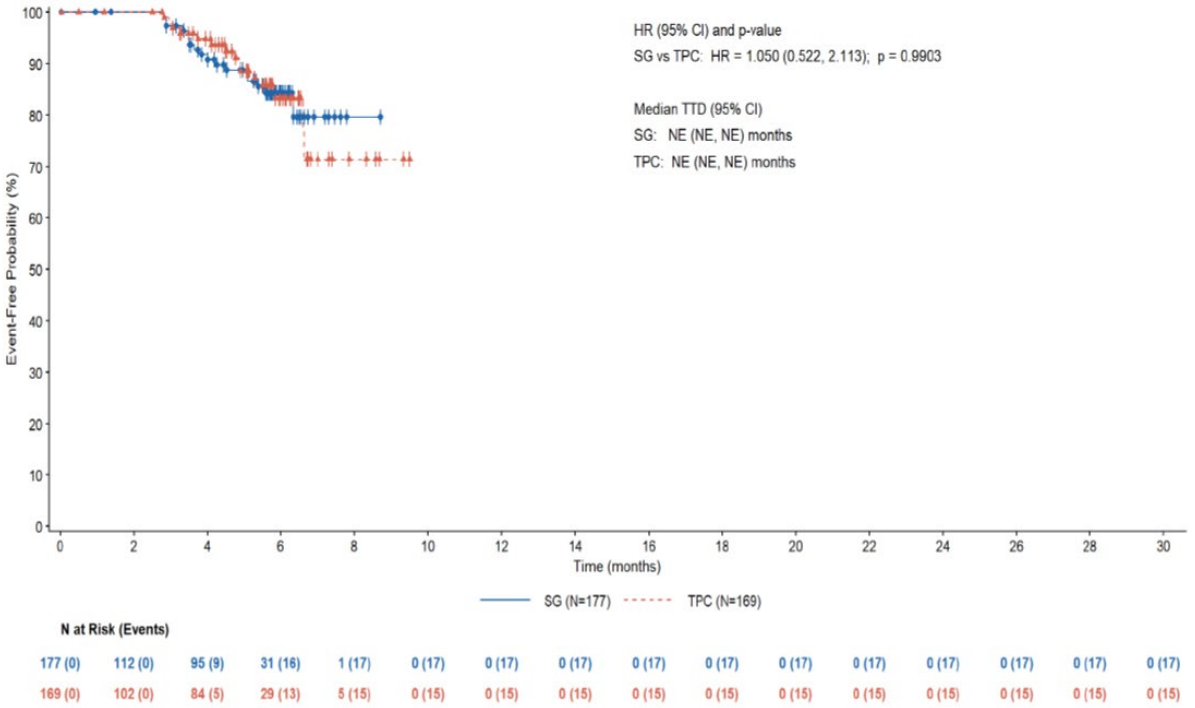


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperlicher Funktionszustand (PGI-S)

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

I Anhang B.3.1 EORTC QLQ-C30

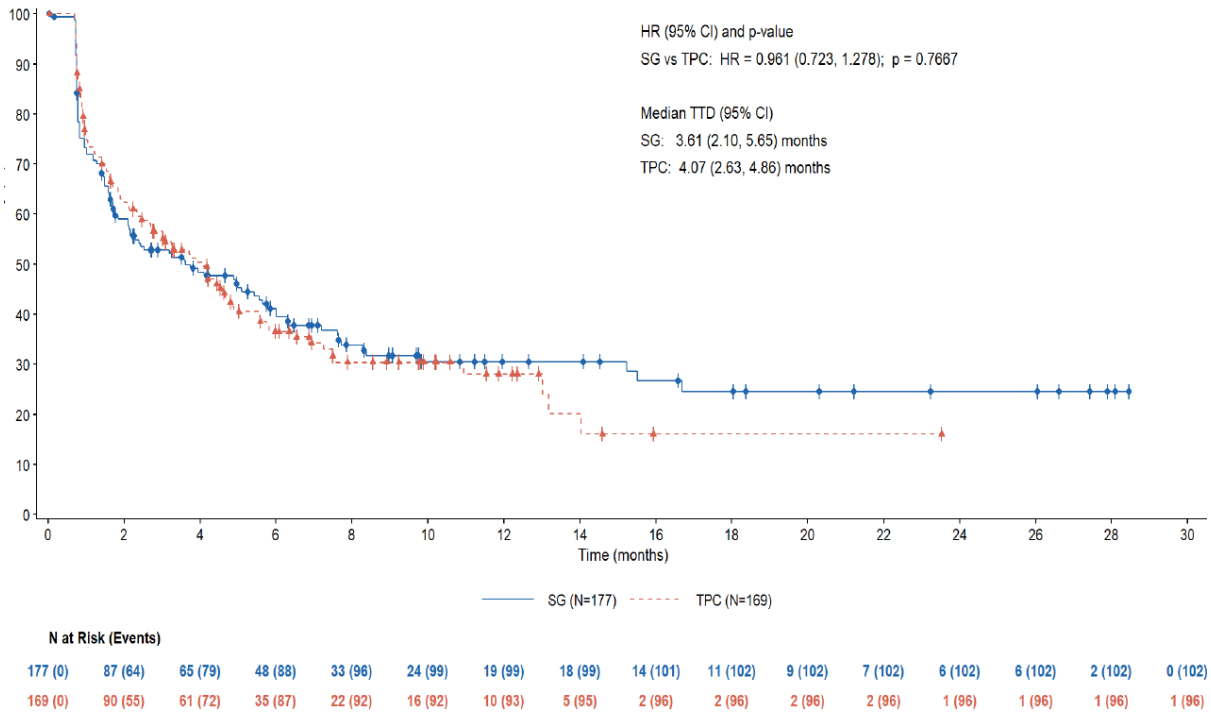


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

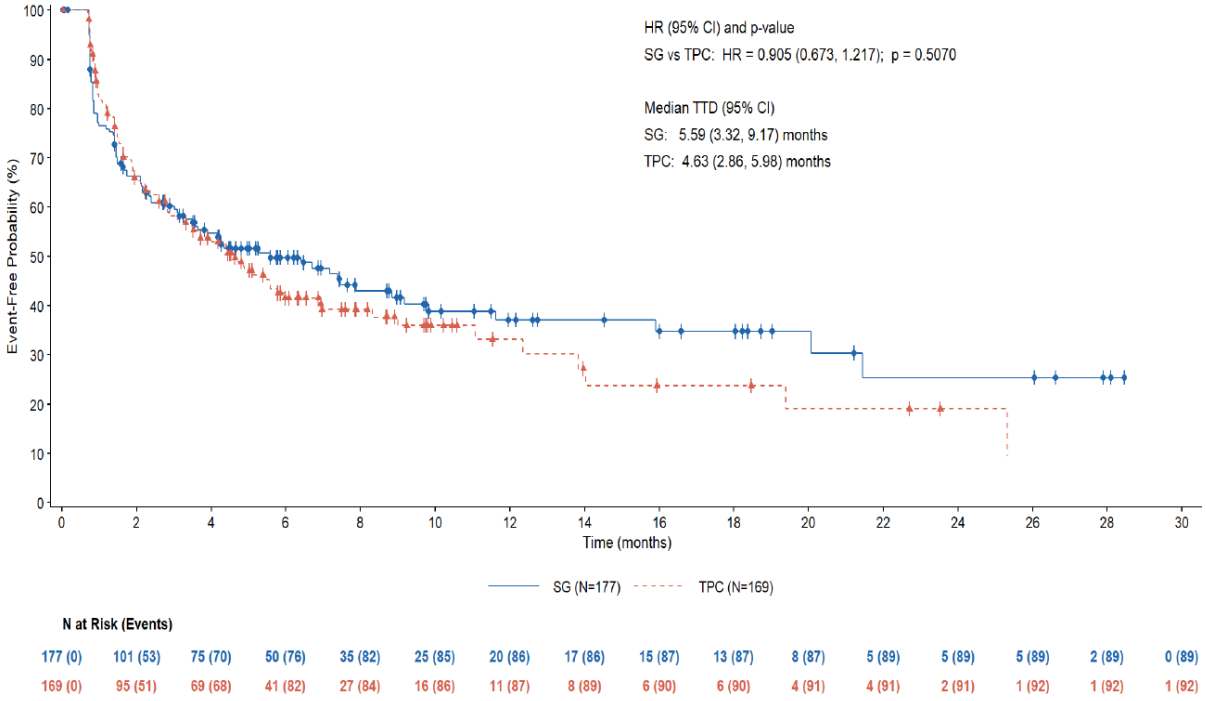


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

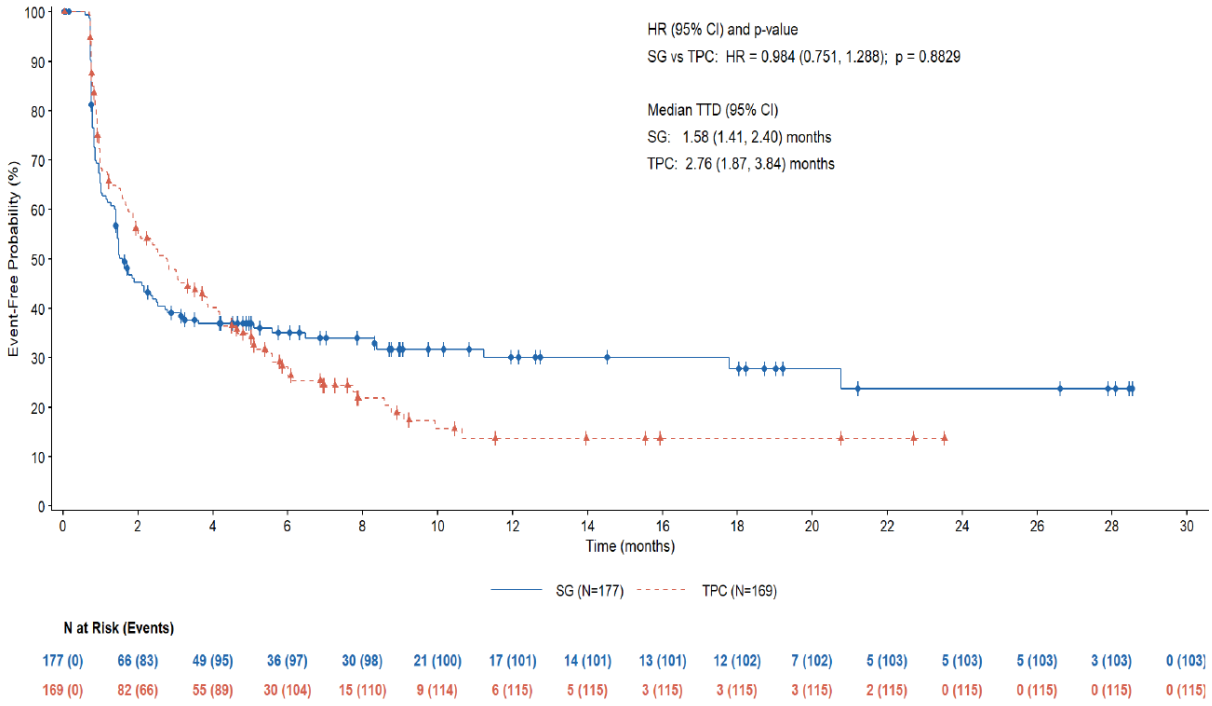


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

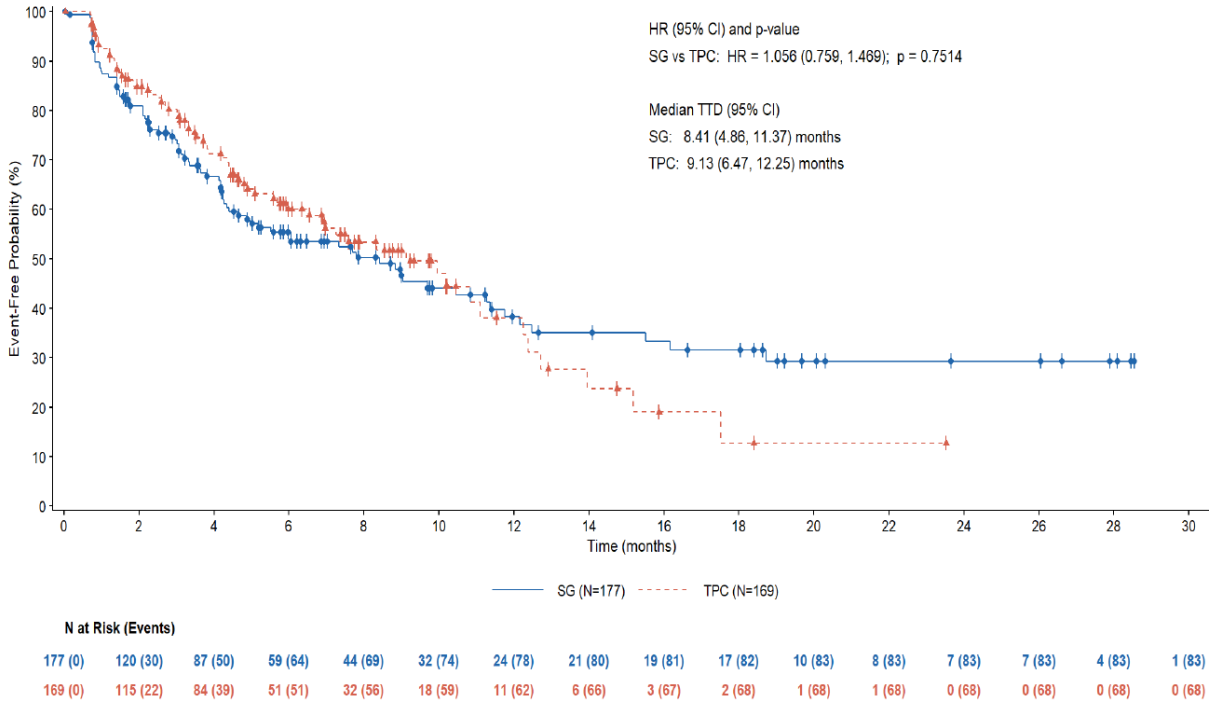


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

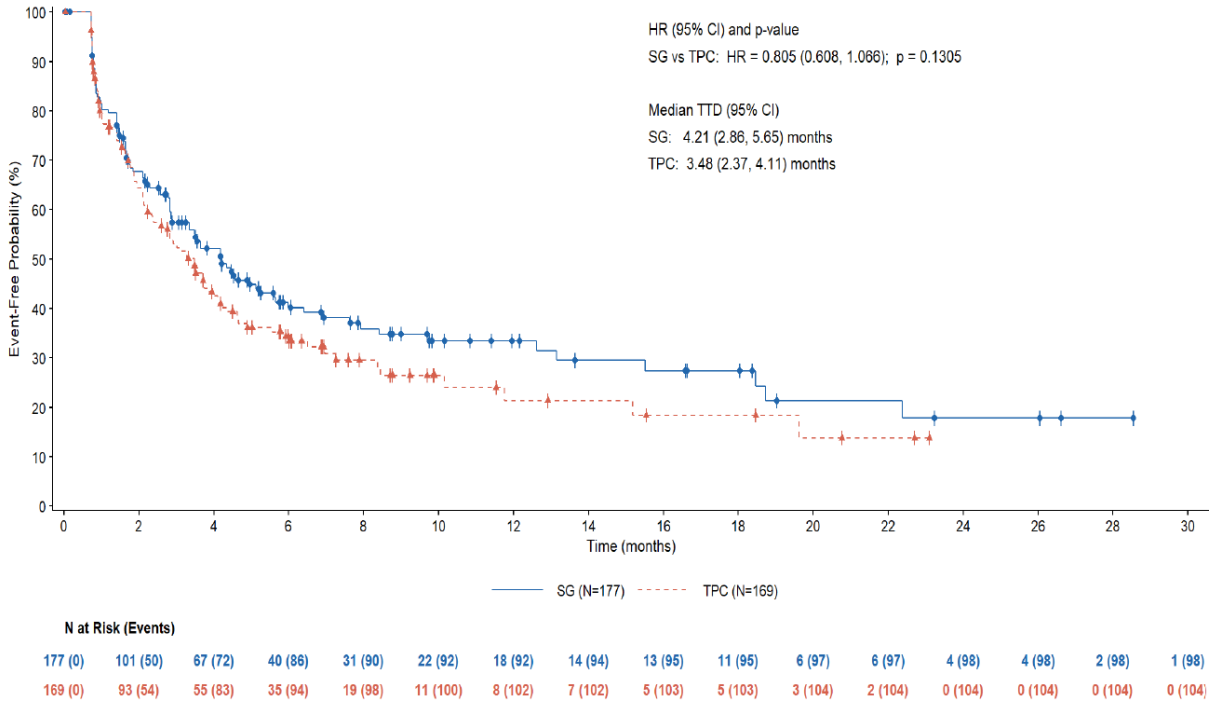


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

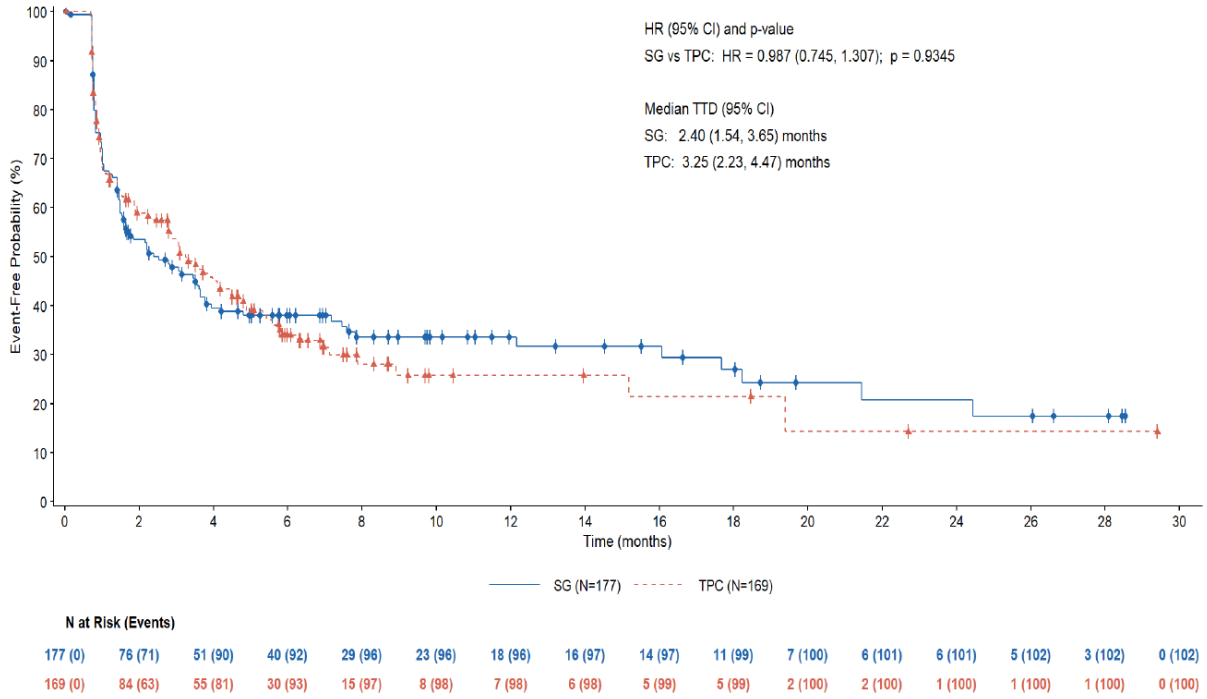


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

I Anhang B.3.2 EORTC QLQ-BR23

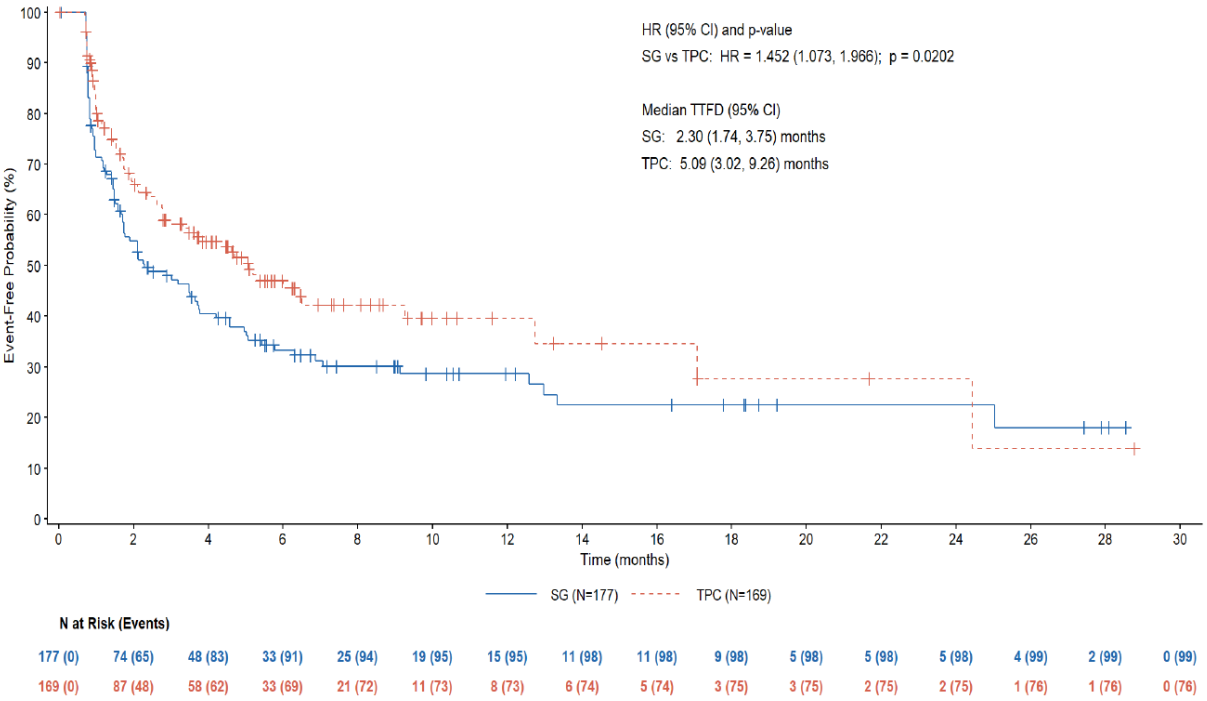


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

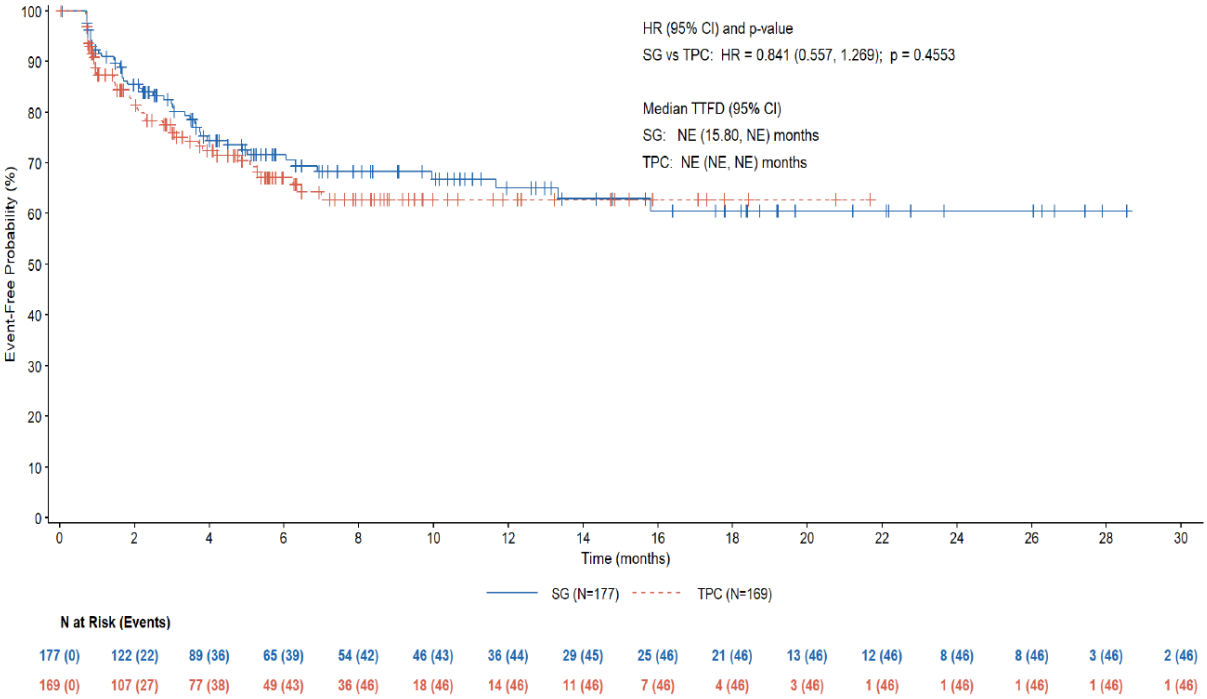


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

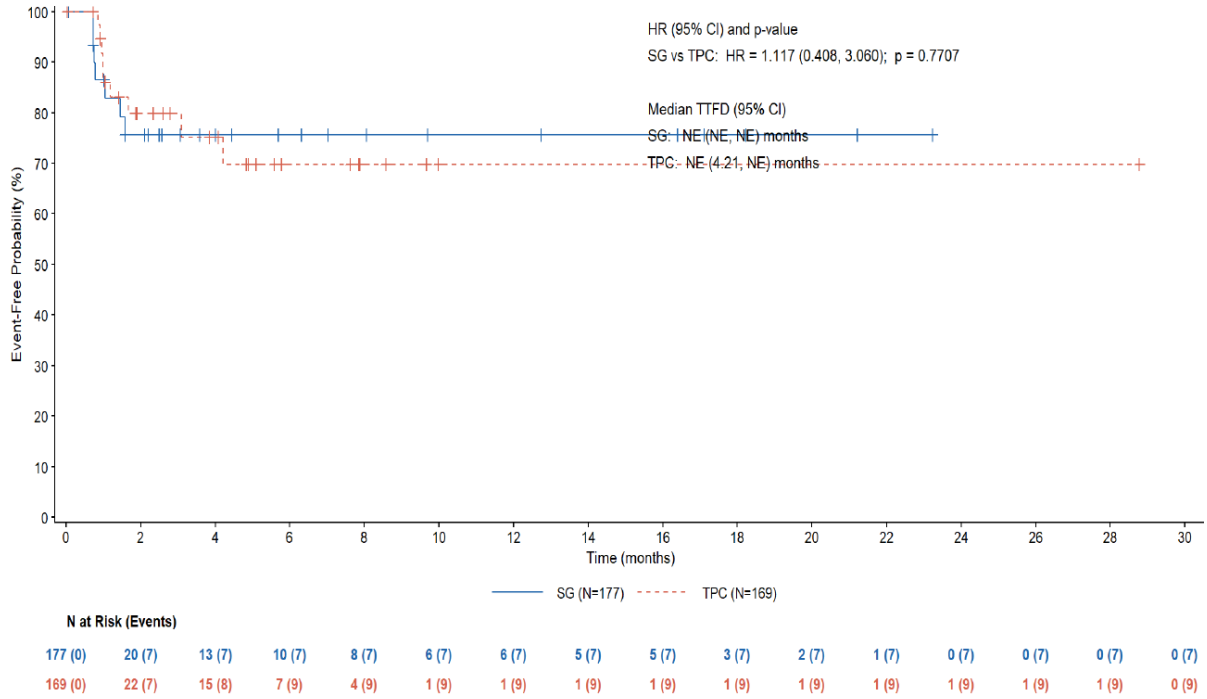


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Freude an Sex (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

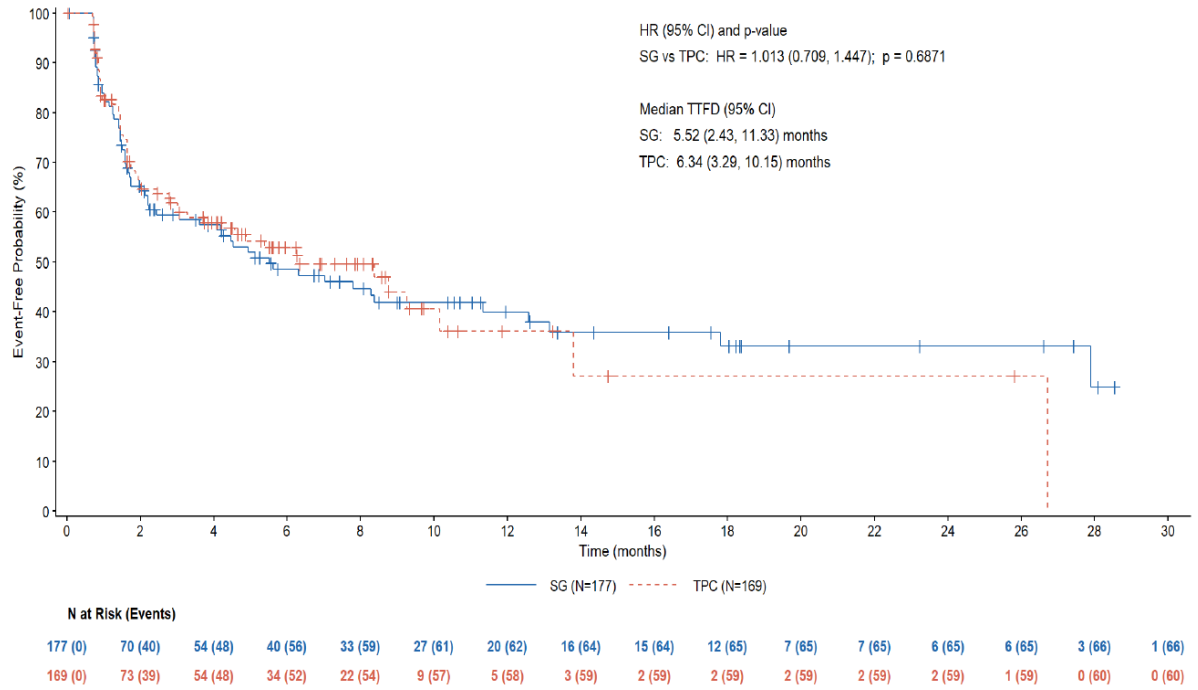


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)

I Anhang B.4 Nebenwirkungen

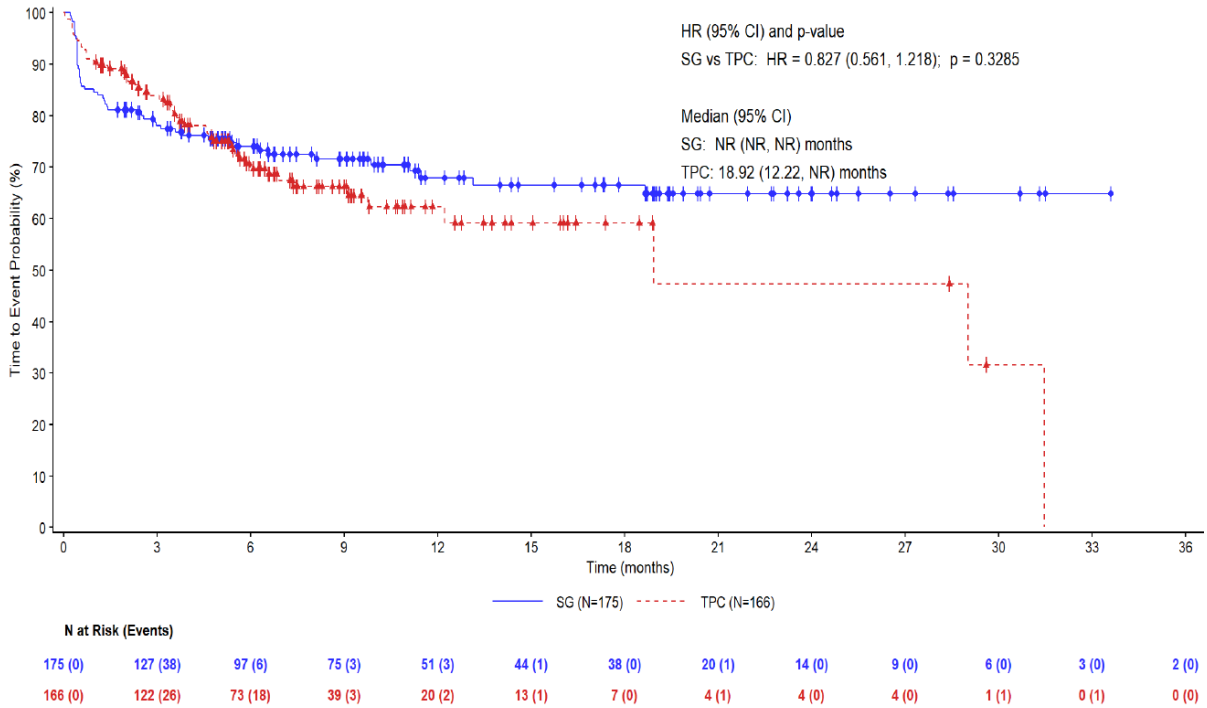


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs

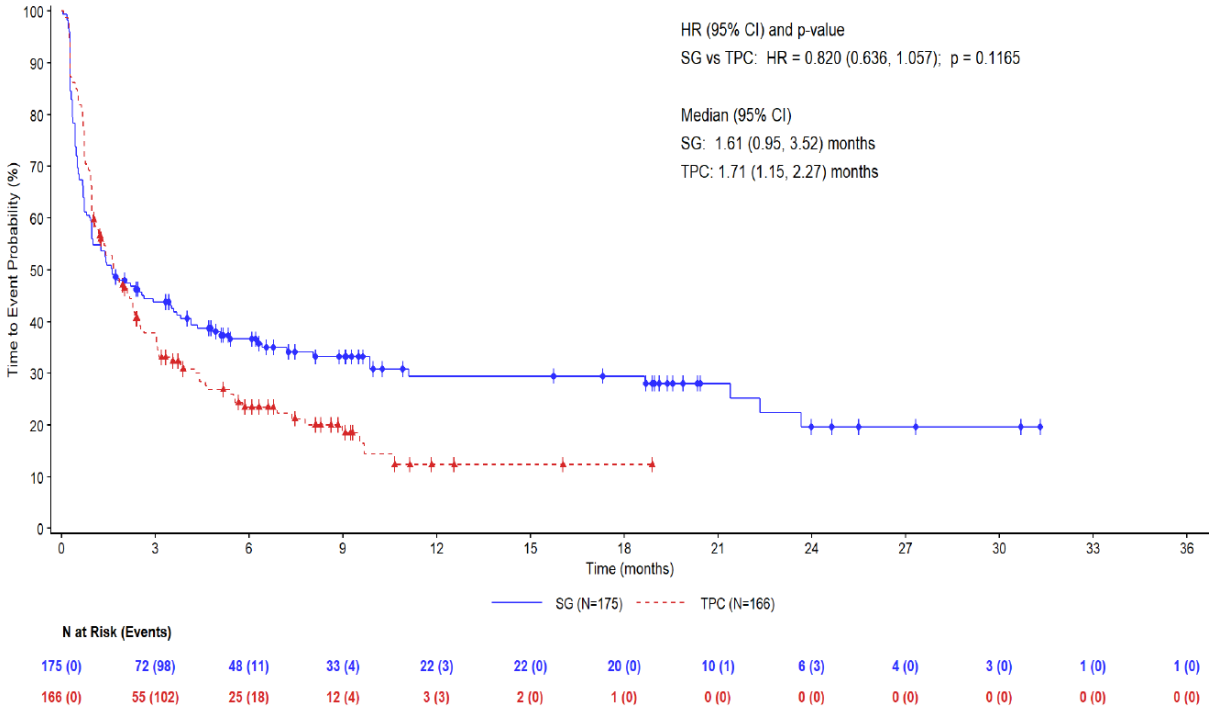


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Grad ≥ 3)

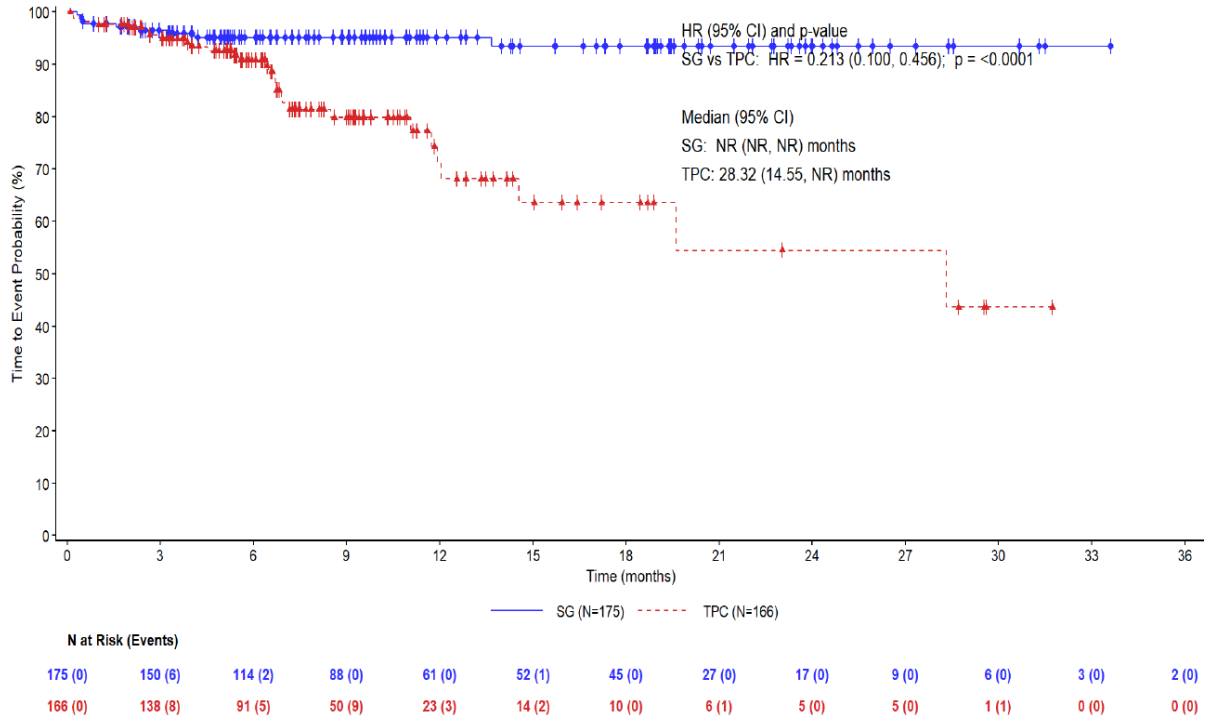


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

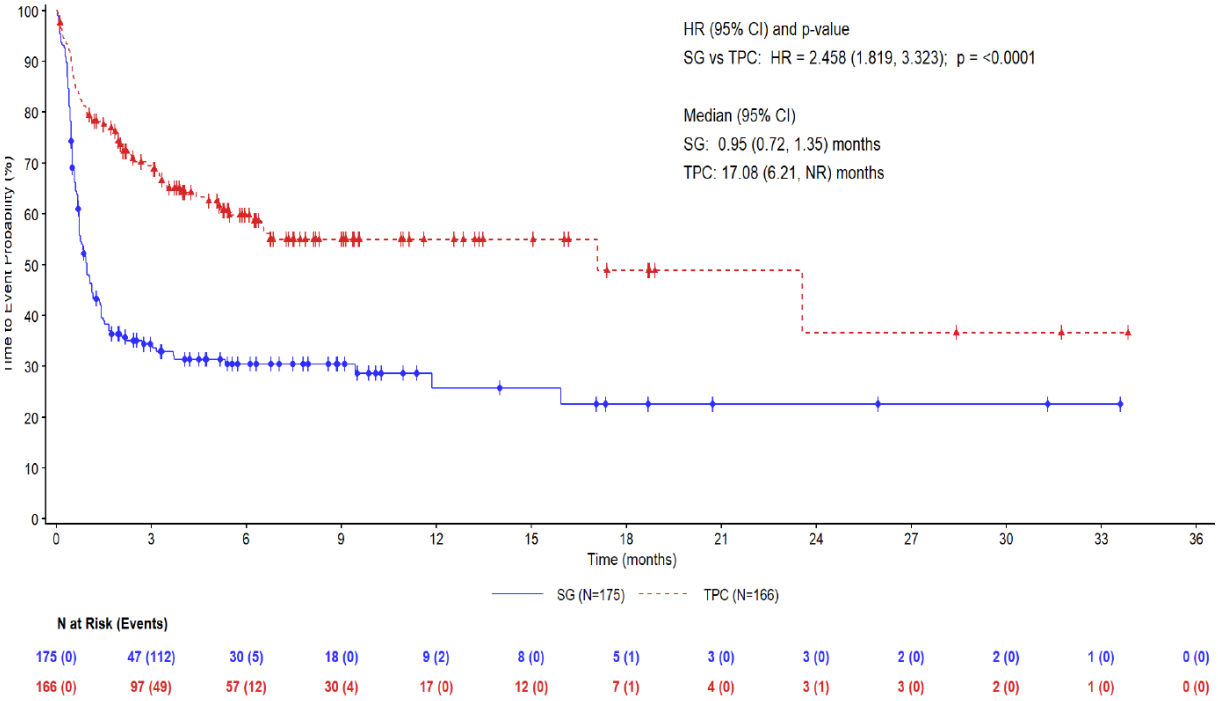


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

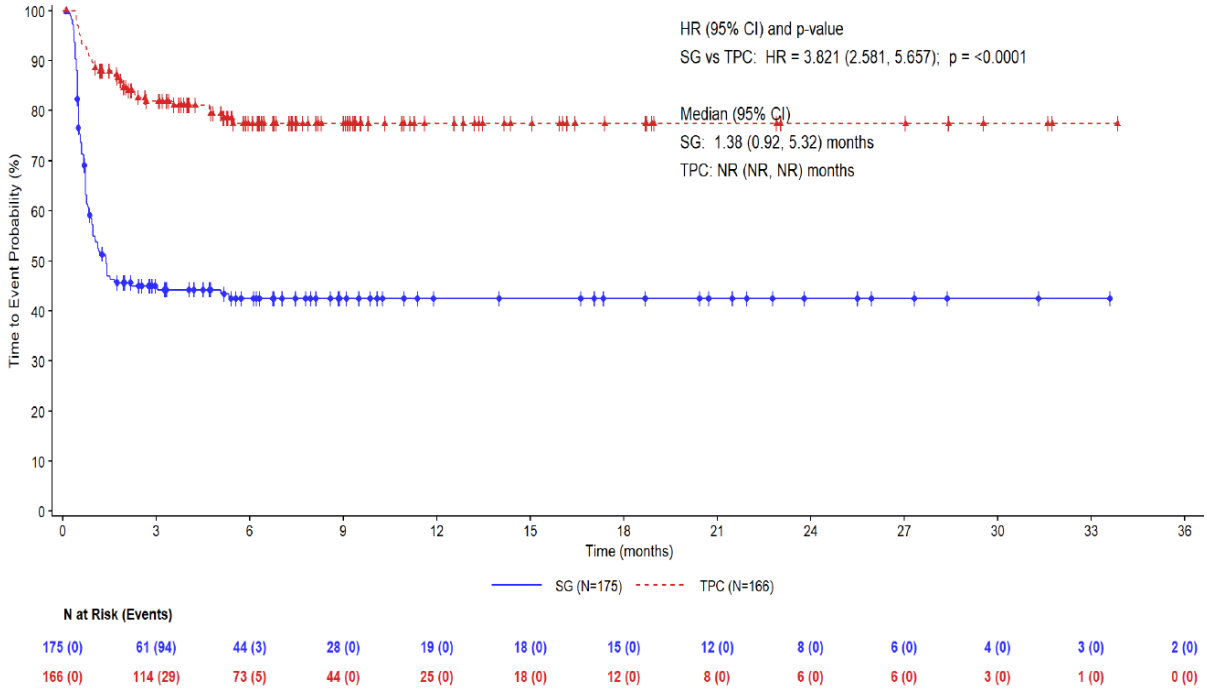


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs)

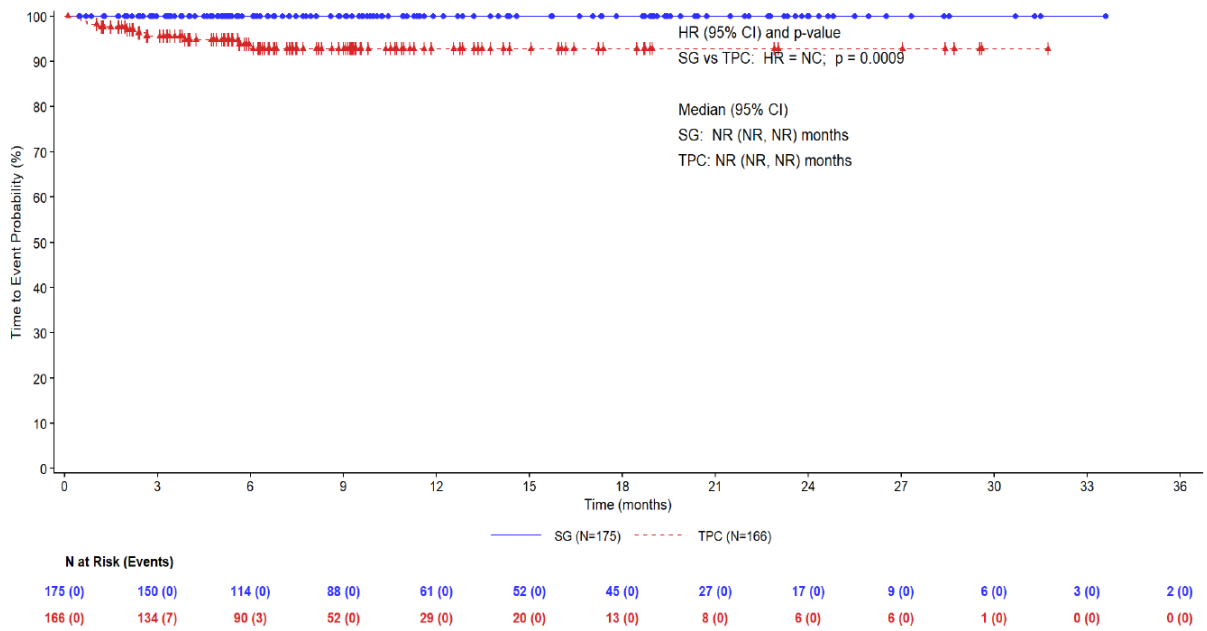


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, SUE)

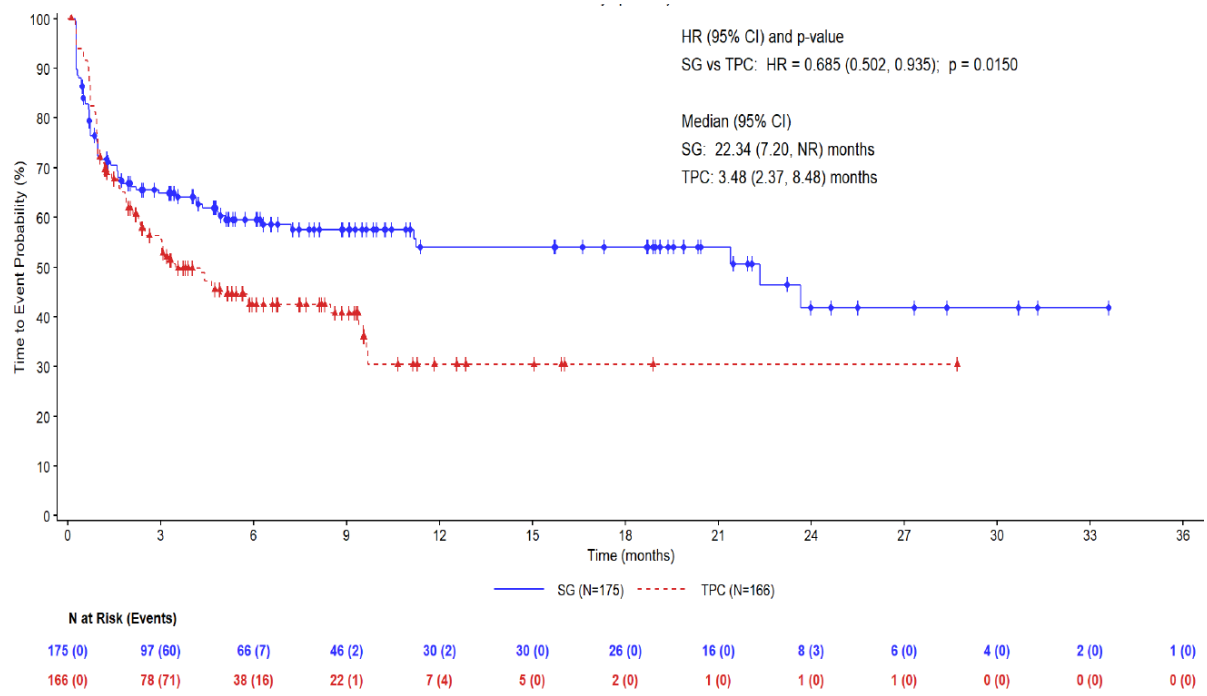


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs)

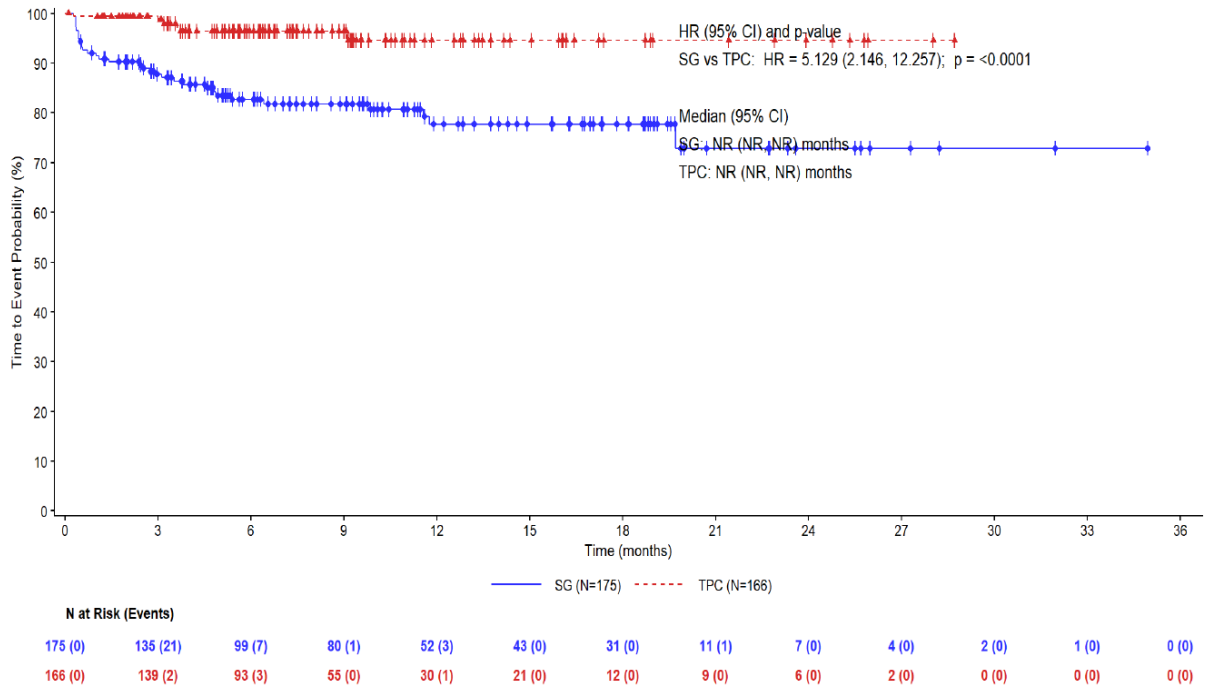


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)

I Anhang B.5 Subgruppenanalysen

I Anhang B.5.1 Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

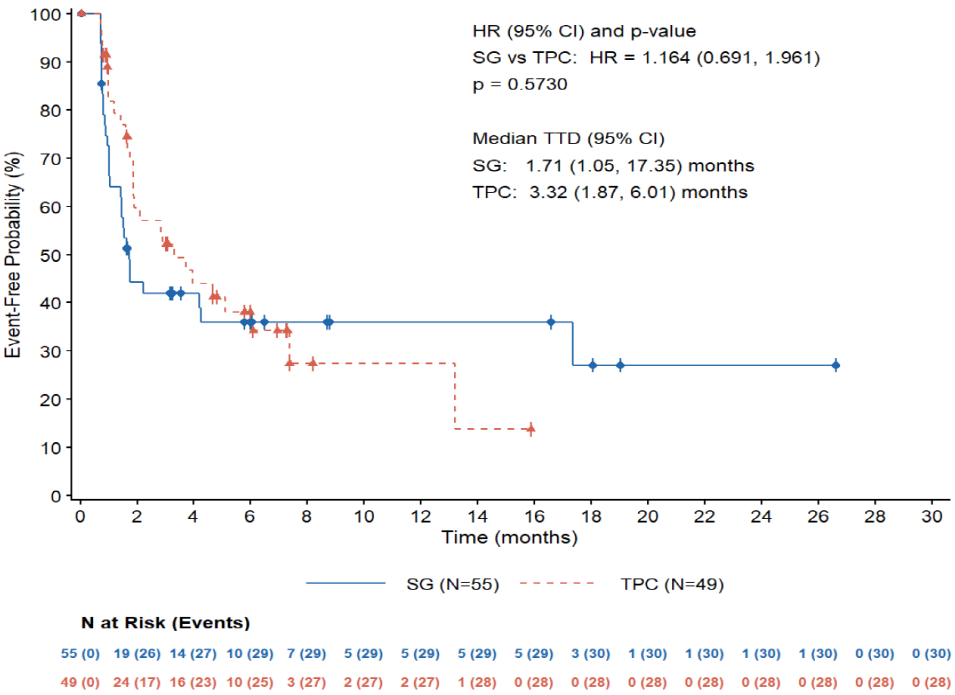


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung); Subgruppe krankheitsfreies Intervall: De-novo-Erkrankung

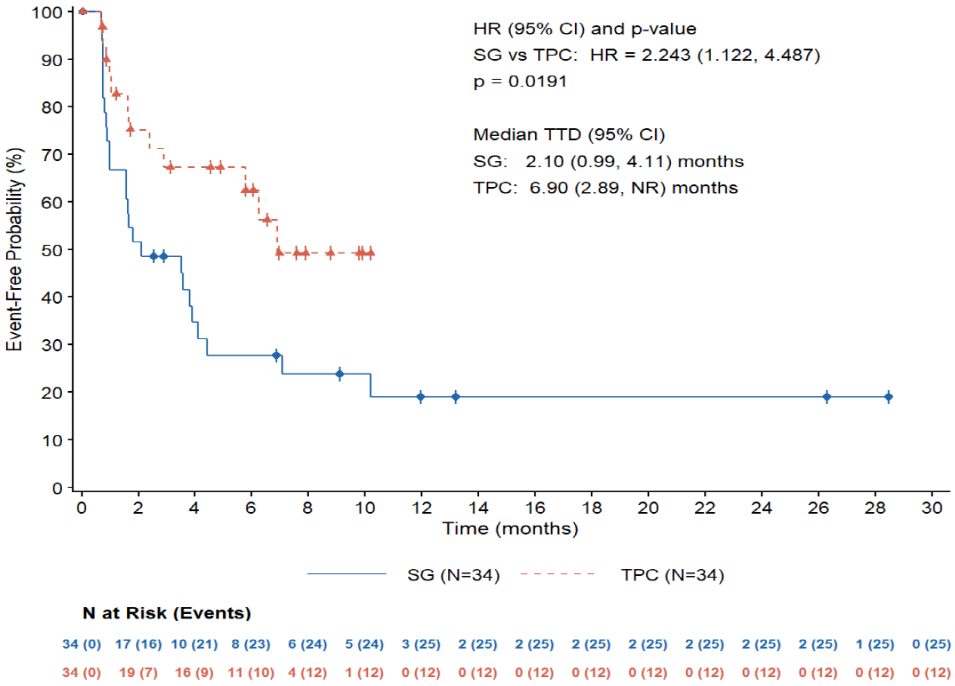


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung); Subgruppe krankheitsfreies Intervall: Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten

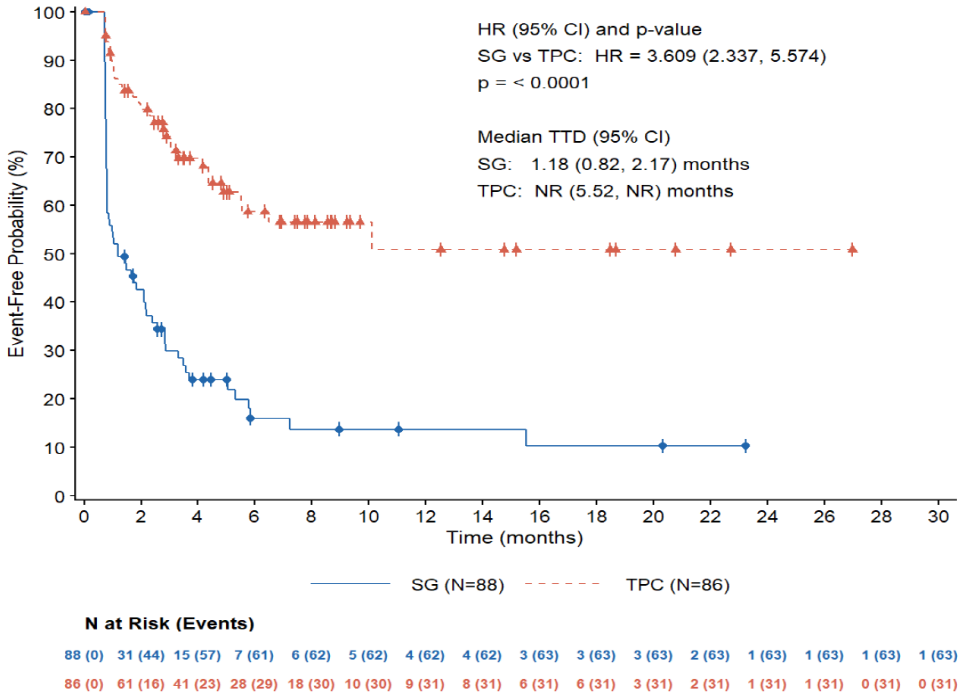


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung); Subgruppe krankheitsfreies Intervall: Rezidiv > 12 Monate

I Anhang B.5.2 Nebenwirkungen

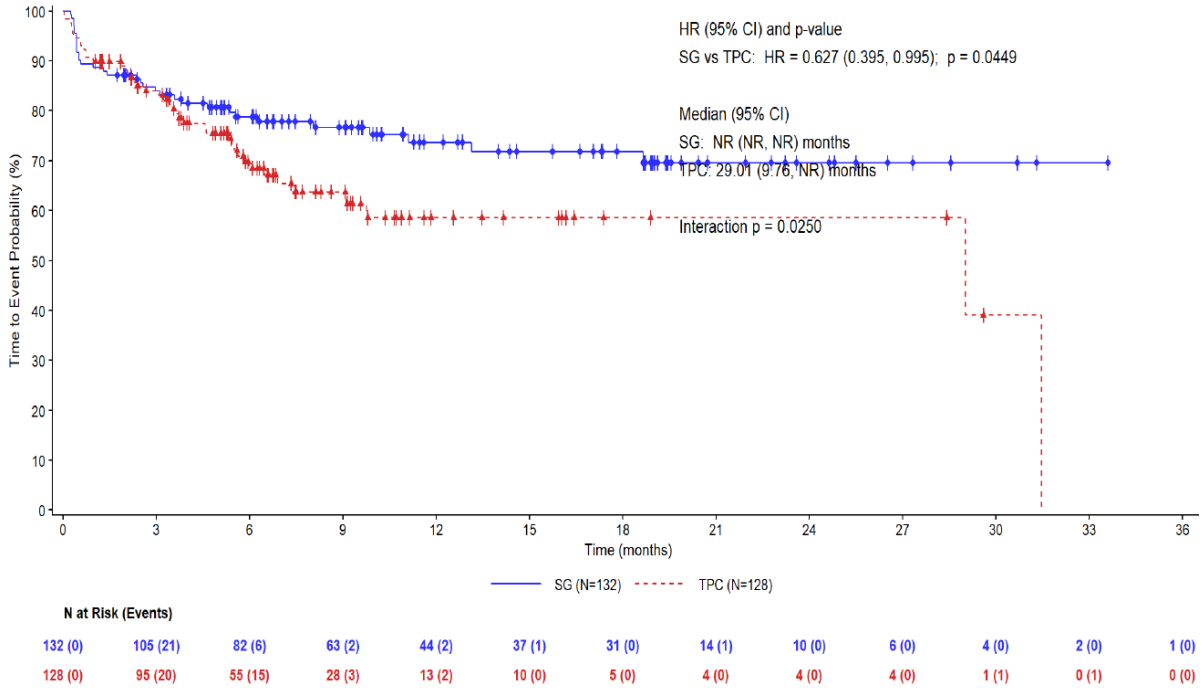


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Subgruppe Alter: < 65

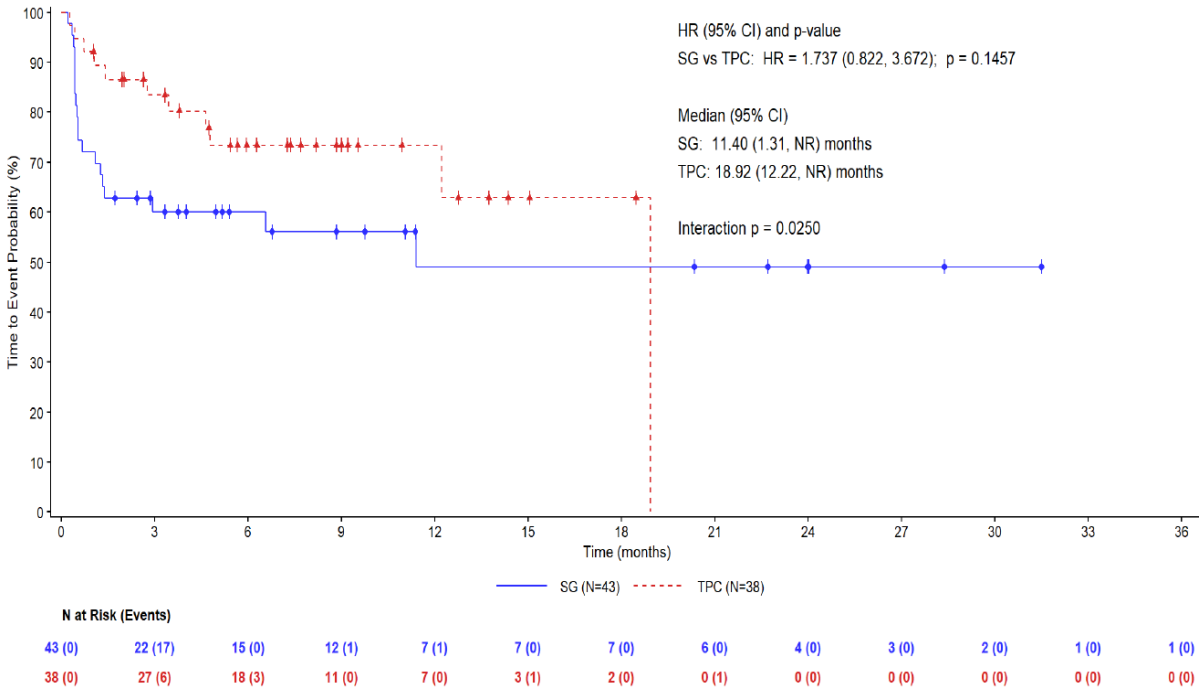


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Subgruppe Alter: ≥ 65

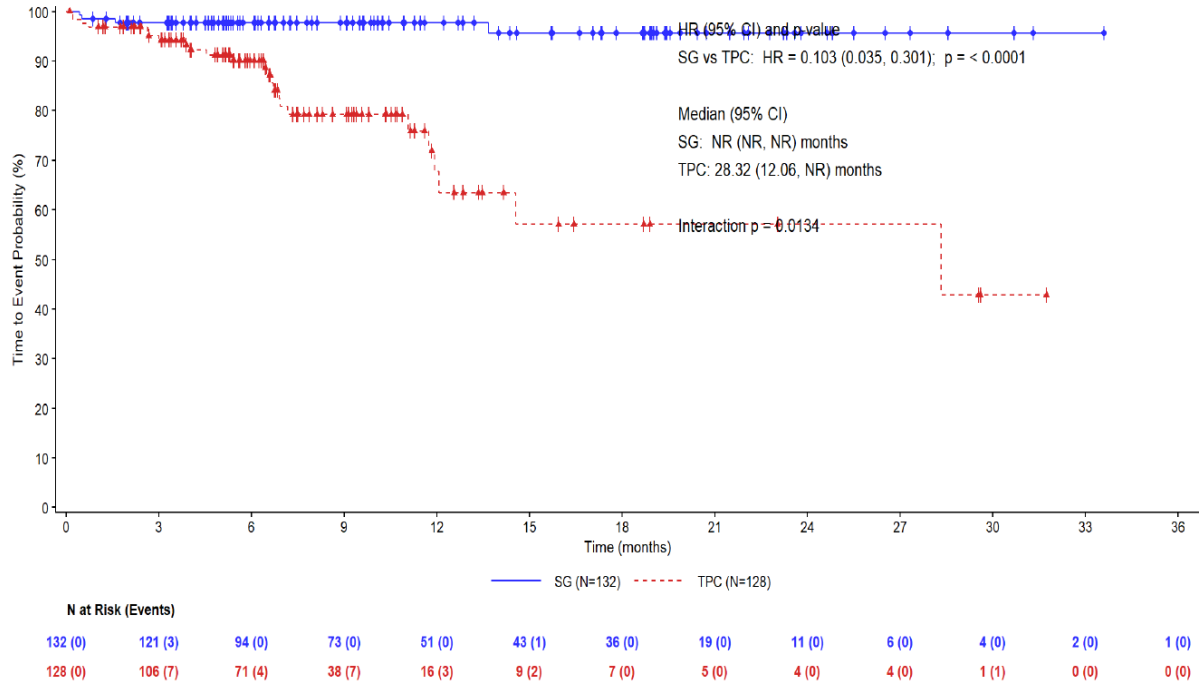


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Subgruppe Alter: < 65

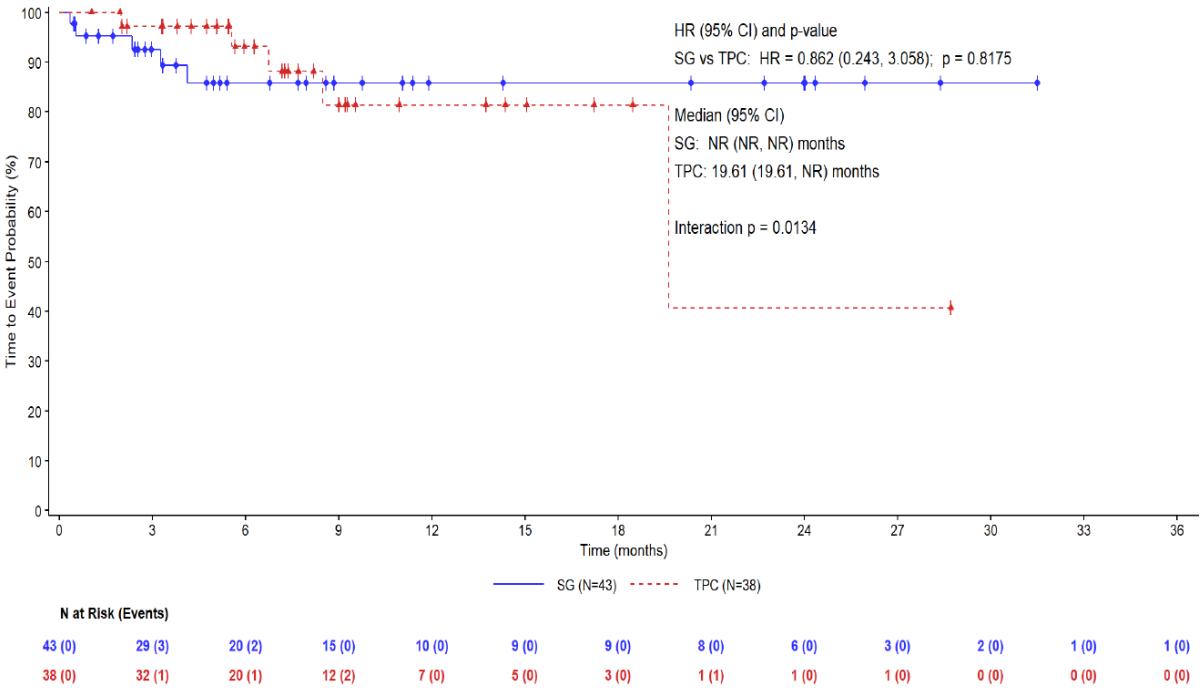


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Subgruppe Alter: ≥ 65

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 21: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Sacituzumab govitecan** **N = 175**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b]** **N = 166**
ASCENT-03		
Gesamtrate UEs	175 (100)	163 (98,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	133 (76,0)	136 (81,9)
Anämie[d]	68 (38,9)	95 (57,2)
Leukopenie[d]	48 (27,4)	56 (33,7)
Lymphopenie[d]	24 (13,7)	24 (14,5)
Neutropenie[d]	116 (66,3)	116 (69,9)
Thrombozytopenie[d]	5 (2,9)	71 (42,8)
Herzerkrankungen	18 (10,3)	15 (9,0)
Augenerkrankungen	29 (16,6)	11 (6,6)
trockene Augen	10 (5,7)	2 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	162 (92,6)	119 (71,7)
Abdominalschmerz	29 (16,6)	12 (7,2)
Schmerzen Oberbauch	16 (9,1)	10 (6,0)
Obstipation	73 (41,7)	50 (30,1)
Diarrhoe	102 (58,3)	38 (22,9)
Dyspepsie	14 (8,0)	7 (4,2)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	11 (6,3)	3 (1,8)
Übelkeit	111 (63,4)	70 (42,2)
Stomatitis	30 (17,1)	8 (4,8)
Erbrechen	53 (30,3)	28 (16,9)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	120 (68,6)	101 (60,8)
Ermüdung	91 (52,0)	82 (49,4)
Unwohlsein	10 (5,7)	5 (3,0)
Ödem peripher	18 (10,3)	13 (7,8)
Fieber	21 (12,0)	21 (12,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	9 (5,1)	11 (6,6)
Infektionen uns parasitäre Erkrankungen	105 (60,0)	85 (51,2)
COVID-19	11 (6,3)	9 (5,4)
Grippe	11 (6,3)	6 (3,6)
Nasopharyngitis	16 (9,1)	9 (5,4)
Pneumonie	10 (5,7)	11 (6,6)
Infektion der oberen Atemwege	21 (12,0)	11 (6,6)
Harnwegsinfektion	23 (13,1)	26 (15,7)

Tabelle 21: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Sacituzumab govitecan** **N = 175**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b]** **N = 166**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (10,9)	30 (18,1)
infusionsbedingte Reaktion	3 (1,7)	10 (6,0)
Untersuchungen	76 (43,4)	79 (47,6)
Alaninaminotransferase erhöht	35 (20,0)	59 (35,5)
Aspartataminotransferase erhöht	32 (18,3)	48 (28,9)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	25 (14,3)	11 (6,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (5,7)	10 (6,0)
Gewicht erniedrigt	17 (9,7)	6 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	76 (43,4)	57 (34,3)
Appetit vermindert	35 (20,0)	22 (13,3)
Hyperglykämie	15 (8,6)	16 (9,6)
Hypokalzämie	10 (5,7)	8 (4,8)
Hypokaliämie	17 (9,7)	11 (6,6)
Hypomagnesiämie	12 (6,9)	10 (6,0)
Hyponatriämie	11 (6,3)	8 (4,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	69 (39,4)	63 (38,0)
Arthralgie	18 (10,3)	19 (11,4)
Rückenschmerzen	19 (10,9)	18 (10,8)
Myalgie	14 (8,0)	18 (10,8)
Schmerz in einer Extremität	7 (4,0)	14 (8,4)
Erkrankungen des Nervensystems	70 (40,0)	68 (41,0)
Schwindelgefühl	11 (6,3)	11 (6,6)
Dysgeusie	14 (8,0)	12 (7,2)
Kopfschmerzen	30 (17,1)	26 (15,7)
periphere Neuropathie	8 (4,6)	15 (9,0)
periphere sensorische Neuropathie	5 (2,9)	15 (9,0)
psychiatrische Erkrankungen	27 (15,4)	20 (12,0)
Depression	12 (6,9)	2 (1,2)
Schlaflosigkeit	11 (6,3)	7 (4,2)
Erkrankung der Nieren und Harnwege	21 (12,0)	14 (8,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	21 (12,0)	17 (10,2)

Tabelle 21: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[c] PT[c]	**Sacituzumab govitecan N = 175**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b] N = 166**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	67 (38,3)	51 (30,7)
Husten	34 (19,4)	15 (9,0)
Dyspnoe[d]	19 (10,9)	22 (13,3)
Schmerzen im Oropharynx	10 (5,7)	5 (3,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	120 (68,6)	67 (40,4)
Alopezie	97 (55,4)	34 (20,5)
Pruritus	17 (9,7)	7 (4,2)
Ausschlag	21 (12,0)	15 (9,0)
Gefäßerkrankungen	29 (16,6)	28 (16,9)
Hitzewallung	10 (5,7)	4 (2,4)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4G übernommen
d. Enthält auch Ereignisse eines anderen PTs (siehe Abschnitt I 4.1). Es sollte folgende Zuordnung der PTs erfolgen: Neutrophilenzahl erniedrigt zu Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt zu Leukopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt zu Lymphopenie, Haemoglobin erniedrigt und Erythrozytenzahl erniedrigt zu Anämie, Thrombozytenzahl vermindert zu Thrombozytopenie, Asthenie zu Fatigue, Typhlitis zu Neutropene Kolitis, Belastungsdyspnoe zu Dyspnoe.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b]

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[c] **PT[c]**	**Sacituzumab govitecan** **N = 175**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b]** **N = 166**
ASCENT-03		
Gesamtrate SUEs	52 (29,7)	53 (31,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (7,4)	20 (12,0)
Thrombozytopenie[d]	0 (0)	10 (6,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (9,1)	2 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (12,0)	17 (10,2)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
d. Enthält auch Ereignisse eines anderen PTs (siehe Abschnitt I 4.1). Es sollte folgende Zuordnung der PTs erfolgen: Neutrophilenzahl erniedrigt zu Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt zu Leukopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt zu Lymphopenie, Haemoglobin erniedrigt und Erythrozytenzahl erniedrigt zu Anämie, Thrombozytenzahl vermindert zu Thrombozytopenie, Asthenie zu Fatigue, Typhlitis zu Neutropene Kolitis, Belastungsdyspnoe zu Dyspnoe.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b]

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Sacituzumab govitecan** **N = 175**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b]** **N = 166**
ASCENT-03		
Gesamtrate schwere UEs[d]	120 (68,6)	127 (76,5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (6,9)	11 (6,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (7,4)	10 (6,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	85 (48,6)	110 (66,3)
Anämie[e]	6 (3,4)	36 (21,7)
Leukopenie[e]	12 (6,9)	32 (19,3)
Neutropenie[e]	74 (42,3)	92 (55,4)
Thrombozytopenie[e]	2 (1,1)	35 (21,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (18,9)	7 (4,2)
Diarrhoe	18 (10,3)	3 (1,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (11,4)	16 (9,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (6,9)	7 (4,2)
Untersuchungen	10 (5,7)	20 (12,0)
Alaninaminotransferase erhöht	8 (4,6)	15 (9,0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
d. potenziell unvollständige Erfassung (siehe Abschnitt I 4.1)
e. Enthält auch Ereignisse eines anderen PTs (siehe Abschnitt I 4.1). Es sollte folgende Zuordnung der PTs erfolgen: Neutrophilenzahl erniedrigt zu Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt zu Leukopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt zu Lymphopenie, Haemoglobin erniedrigt und Erythrozytenzahl erniedrigt zu Anämie, Thrombozytenzahl vermindert zu Thrombozytopenie, Asthenie zu Fatigue, Typhlitis zu Neutropene Kolitis, Belastungsdyspnoe zu Dyspnoe.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Sacituzumab govitecan** **N = 175**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **N = 166**
ASCENT-03		
Gesamtrate UEs	9 (5,1)	29 (17,5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (1,2)
Erschöpfung	0 (0)	2 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,7)	1 (0,6)
interstitielle Lungenerkrankung	2 (1,1)	0 (0)
Lungenembolie	0 (0)	1 (0,6)
Pneumonitis	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,6)	14 (8,4)
Anämie[d]	0 (0)	2 (1,2)
febrile Neutropenie	1 (0,6)	0 (0)
Neutropenie[d]	0 (0)	3 (1,8)
Thrombozytopenie[d]	0 (0)	9 (5,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,1)	0 (0)
Diarrhoe	1 (0,6)	0 (0)
neutropene Kolitis[d]	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	2 (1,2)
Ekzem	0 (0)	1 (0,6)
Hautödem	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	2 (1,2)
Überempfindlichkeit	0 (0)	2 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (0,6)
periphere Neuropathie	0 (0)	1 (0,6)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,6)
kongestive Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,6)	1 (0,6)
Nagelbettinfektion	0 (0)	1 (0,6)
Urosepsis	1 (0,6)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,6)
Hypertransaminasämie	0 (0)	1 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,6)	1 (0,6)
Panikattacke	0 (0)	1 (0,6)
Unruhe	1 (0,6)	0 (0)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Sacituzumab govitecan** **N = 175**	**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]** **N = 166**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,6)
Myalgie	0 (0)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,6)	3 (1,8)
infusionsbedingte Reaktion	1 (0,6)	3 (1,8)

a. Für die Dossierbewertung relevante Optionen in der Studie ASCENT-03 sind Paclitaxel und Carboplatin / Gemcitabin.
b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
d. Enthält auch Ereignisse eines anderen PTs (siehe Abschnitt I 4.1). Es sollte folgende Zuordnung der pTS erfolgen: Neutrophilenzahl erniedrigt zu Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt zu Leukopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt zu Lymphopenie, Haemoglobin erniedrigt und Erythrozytenzahl erniedrigt zu Anämie, Thrombozytenzahl vermindert zu Thrombozytopenie, Asthenie zu Fatigue, Typhlitis zu Neutropene Kolitis, Belastungsdyspnoe zu Dyspnoe.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

*„**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]/Alanin-aminotransferase [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.“

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

II Inhaltsverzeichnis

Seite

II Tabellenverzeichnis II.3
II Abbildungsverzeichnis II.4
II Abkürzungsverzeichnis II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) .II.13
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch II.14
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie II.15
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen II.16
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung II.18
II 2.5 Versorgungsanteile II.22
II 3 Literatur II.23

II Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr II.18

II Abbildungsverzeichnis

Seite

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AUC	Area under the Curve
CPS	Combined Positive Score
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKR	Deutsches Krebsregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
KOF	Körperoberfläche
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PEG	Polyethylenglycol
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TNBC	Triple-negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom)
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mammakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Sacituzumab govitecan gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine Programmed-Cell-Death-1(PD-1)- oder Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist.

Gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

Der pU nimmt eine zusätzliche Unterteilung der Zielpopulation in die folgenden Patientengruppen vor:

- Patientinnen und Patienten ohne hohen Remissionsdruck und
- Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck.

Diese Unterteilung wird nachfolgend nicht dargestellt und nicht bewertet, da sie nicht aus der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA hervorgeht.

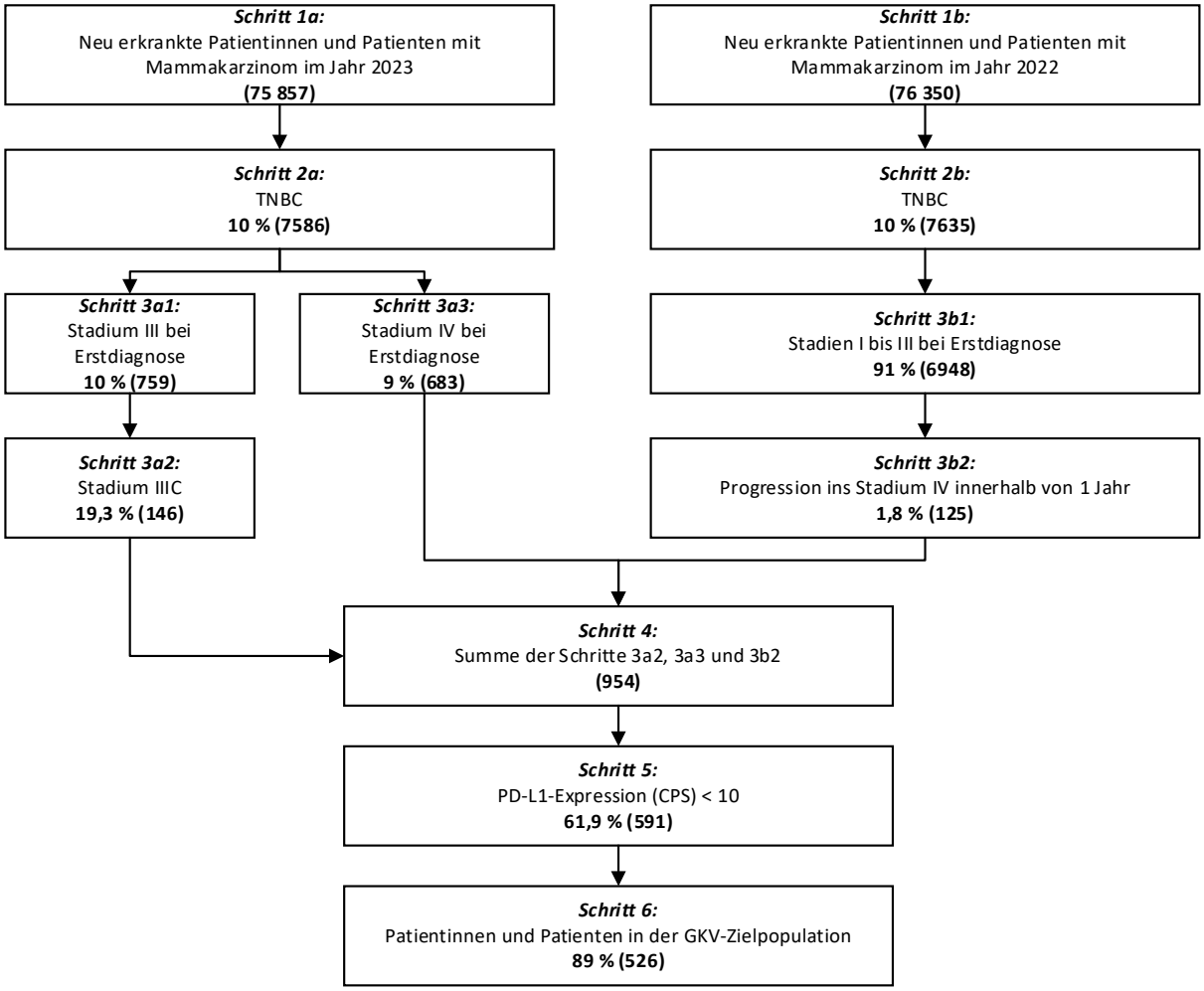
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass für den Großteil der Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten TNBC – in Abhängigkeit von Biomarkern – bisher keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht. Vor dem Hintergrund der weiterhin limitierten Wirksamkeit etablierter Chemotherapien sowie der ungünstigen Prognose des TNBC bestehe dem pU zufolge ein ungedeckter medizinischer Bedarf.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom

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

Schritte 1a bis 3a3: neu erkrankte Patientinnen und Patienten

Schritt 1a: Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Jahr 2023

Um die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom in Deutschland zu bestimmen, entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 19.11.2025 Fallzahlen zur Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland bei weiblichen und männlichen Personen jeweils für das Jahr 2023 [2]. Hierdurch gibt er eine Anzahl von 75 085 neu erkrankten weiblichen Personen und 772 neu erkrankten männlichen Personen (insgesamt 75 857 Personen) für das Jahr 2023 an.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit TNBC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit TNBC zieht der pU den Bericht „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2021 bis 2023 des RKI und des Deutschen Krebsregisters (DKR) heran [3]. Diesem entnimmt er für Frauen, deren Mammakarzinom im Zeitraum 2021 bis 2023 neu diagnostiziert wurde und deren Rezeptorstatus bekannt war, einen Anteil von 10 % mit TNBC. Übertragen auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1a ermittelt der pU eine Anzahl von 7586 Patientinnen und Patienten mit TNBC.

Schritt 3a1: Patientinnen und Patienten in Stadium III bei Erstdiagnose

Das lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Mammakarzinom operationalisiert der pU als Stadium IIIC bzw. IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Zunächst ermittelt der pU den Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Stadium III befinden. Dazu legt er erneut den RKI-Bericht [3] zugrunde und entnimmt diesem für Frauen mit bekanntem Stadium, dass sich bei Erstdiagnose 10 % von ihnen in Stadium III befinden. Übertragen auf die Patientinnen und Patienten des vorherigen Schrittes ermittelt der pU hierdurch eine Anzahl von 759 Patientinnen und Patienten in Stadium III.

Schritt 3a2: von Schritt 3a1 diejenigen Patientinnen und Patienten in Stadium IIIC bei Erstdiagnose

Im Weiteren bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IIIC an denjenigen in Stadium III. Dazu zieht er eine Auswertung des hessischen Krebsregisters zu insgesamt 4948 im Jahr 2016 diagnostizierten Patientinnen mit Mammakarzinom heran [4]. Auf Basis von 243 Patientinnen mit bekanntem UICC-Stadium III ermittelt der pU einen Anteil von 19,3 % für diejenigen in Stadium IIIC. Übertragen auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a1 gibt der pU für diesen Schritt eine Anzahl von 146 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 3a3: Patientinnen und Patienten in Stadium IV bei Erstdiagnose

Zusätzlich bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Stadium IV befinden. Hierfür zieht der pU erneut den RKI-Bericht [3] heran und entnimmt diesem für Frauen mit bekanntem Stadium, dass 9 % von ihnen bei Erstdiagnose das Stadium IV aufweisen. Übertragen auf die Patientinnen und Patienten des Schrittes 2a ermittelt der pU hierdurch eine Anzahl von 683 Patientinnen und Patienten in Stadium IV.

Schritte 1b bis 3b2: Patientinnen und Patienten mit Progression

Der pU führt aus, dass Sacituzumab govitecan auch für Patientinnen und Patienten geeignet ist, die im Vorjahr mit einem Mammakarzinom in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und deren Erkrankung in das Stadium IV fortschreitet. Die Ermittlung des pU dieser Patientinnen und Patienten wird nachfolgend dargestellt.

Schritt 1b: im Jahr 2022 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Mammakarzinom im Jahr 2022 zu bestimmen, zieht der pU erneut den RKI-Bericht [3] heran. Diesem entnimmt er eine Anzahl von 75 620 neu erkrankten Frauen und 730 neu erkrankten Männern (insgesamt 76 350 Personen) für das Jahr 2022.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit TNBC

Analog zu Schritt 2a legt der pU für Patientinnen und Patienten, deren Rezeptorstatus bekannt war, einen Anteilswert von 10 % für jene mit TNBC zugrunde [3] und gibt, übertragen auf die Patientinnen und Patienten des vorherigen Schrittes, eine Anzahl von 7635 Patientinnen und Patienten mit TNBC an.

Schritt 3b1: Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis III bei Erstdiagnose

Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in den Stadien I bis III befinden, zieht der pU den RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [5] heran. Diesem entnimmt er für Frauen, deren Mammakarzinom im Zeitraum 2019 bis 2020 neu diagnostiziert wurde und deren Erkrankungsstadium bekannt war, einen Anteilswert von 40 % für diejenigen in Stadium I, 41 % für diejenigen in Stadium II und 10 % für diejenigen in Stadium III (in Summe 91 %). Übertragen auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 2b ermittelt der pU so eine Anzahl von 6948 Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis III bei Erstdiagnose.

Schritt 3b2: Progression ins Stadium IV innerhalb von 1 Jahr

Der pU verweist auf eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zu 54 729 Patientinnen der Diagnosejahre 1998 bis 2020, die bei Erstdiagnose keine Metastasierung aufwiesen [6]. Dieser Publikation entnimmt er den Anteil von 1,8 % für Patientinnen mit Progression innerhalb 1 Jahres ins Stadium IV. Diesen überträgt er auf die Patientenzahl aus Schritt 3b1 und ermittelt so eine Anzahl von 125 Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Jahres in das Stadium IV progredieren.

Schritt 4: Summe aus den Schritten 3a2, 3a3 und 3b2

Der pU summiert die Patientenzahlen der Schritte 3a2, 3a3 und 3b2 und gibt als Ergebnis eine Anzahl von 954 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (CPS) < 10

Die Patientinnen und Patienten, für die eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist, operationalisiert der pU über jene mit einer PD-L1-Expression und mit einem Combined Positive Score (CPS) < 10. Zur Ermittlung des entsprechenden Anteilswerts zieht der pU eine Publikation zur Zulassungsstudie KEYNOTE-335 zum Wirkstoff Pembrolizumab in der Indikation lokal rezidivierendes inoperables oder metastasiertes TNBC heran [7]. Auf Basis der Studie ermittelt der pU einen Anteilswert von 61,9 % (524 von 847) derjenigen mit einem CPS < 10. Der pU überträgt den Anteilswert auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 und ermittelt so eine Anzahl von 591 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (CPS) < 10.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89 % [8] ermittelt der pU eine Anzahl von 526 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Die maßgeblichen Gründe und weitere Unsicherheitsaspekte für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1a: Neuerkrankungen im Jahr 2023

Es ist darauf hinzuweisen, dass das ZfKD auf seiner Website angibt, dass die Zahlen für das Jahr 2023 noch als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [9].

Zu den Schritten 2a bis 3b1: Patientinnen und Patienten mit TNBC und Stadienverteilung

Die vom pU herangezogenen Quellen des RKI [3,5] sowie des hessischen Krebsregisters [4] weisen hohe Anteilswerte der Patientinnen mit unbekanntem UICC-Stadium bzw. der Patientinnen mit unbekanntem Rezeptorstatus auf. Dabei geht der pU implizit davon aus, dass sich die Verteilung der unbekannten Fälle genauso verhält wie die Verteilung der bekannten Fälle. Die Verteilung kann jedoch abweichen. Dies führt zu Unsicherheit.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass der pU 1 Anteilswert für Patientinnen mit TNBC für die Gesamtheit der betrachteten Stadien zugrunde legt. Es gibt jedoch Hinweise, dass sich der Anteilswert für TNBC je nach Stadium unterscheidet (siehe hierzu z. B. Auswertung des TRM, die in einem Verfahren zu Pembrolizumab vorgelegt wurde [10]; 16,6 % mit TNBC an

allen Patientinnen und Patienten, deren Mammakarzinom in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und im Verlauf in das Stadium IV progrediert).

Zu Schritt 3b2: Progression ins Stadium IV innerhalb von 1 Jahr

Folgende Patientinnen und Patienten sind in der Herleitung des pU nicht berücksichtigt:

- Patientinnen und Patienten, die vor mehr als 1 Jahr in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurden und eine Progression ins Stadium IV erlitten haben und
- generell alle Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung im Betrachtungsjahr in ein nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes Stadium progrediert ist.

Die fehlende Berücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten führt insgesamt zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in diesem Schritt.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (CPS) < 10

Die Operationalisierung des pU der Patientinnen und Patienten, für die eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist, ist nur bedingt nachvollziehbar, da der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten mit PD-L1 (CPS) < 10 berücksichtigt. Zusätzlich dazu können auch Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Sacituzumab govitecan erhalten, die eine PD-L1-Expression (CPS) ≥ 10 aufweisen, sofern sie eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie bereits (neo-)adjuvant erhalten haben oder eine Komorbidität aufweisen, die ursächlich dafür ist, dass eine Behandlung mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor nicht für sie infrage kommt [11]. Die Nichtberücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten führt zu einer tendenziellen Unterschätzung in diesem Schritt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Veränderungen, die zu einer Ausweitung der GKV-Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes führen.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]	Kommentar
Sacituzumab govitecan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist	526	Bei den Angaben des pU ist von einer Unterschätzung auszugehen. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind: ▪ fehlende Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Progression ins Stadium IIIC sowie insbesondere mit Progression ins Stadium IV aus weiteren Jahren statt lediglich dem Vorjahr ▪ Hinweise auf höhere Anteilswerte für Patientinnen mit TNBC nach Progression in das Stadium IV ▪ fehlende Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten, für die aufgrund bereits erfolgter Behandlung oder Komorbiditäten eine Gabe eines PD-1- oder PD-L1-Inhibitors nicht geeignet ist

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom

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

Der GBA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Sacituzumab govitecan benannt:

- Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus:
  - Doxorubicin oder
  - Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder
  - Epirubicin oder
  - Docetaxel (nur für Patientinnen) oder
  - Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder
- Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage) oder
- Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) oder
- eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie

Der pU berücksichtigt überwiegend Monotherapien. Es sind zusätzlich Kombinationstherapien möglich, die laut Deutscher Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [12] bei hohem Remissionsdruck aufgrund stärkerer Beschwerden, fortgeschrittenen viszeralen Metastasen oder raschem Tumorwachstum durchgeführt werden sollten. Auch gibt die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) an, dass eine Polychemotherapie zum Erzielen einer schnellen Remission bei ausgeprägten Symptomen oder viszeraler Krise indiziert ist [13]. Darüber hinaus wird von der DGHO [12] darauf hingewiesen, dass als Alternative zur Kombinationschemotherapie die sequenzielle Applikation von einzelnen Zytostatika möglich ist. Zu Therapien mittels sequenzieller Applikationen macht der pU keine Angaben.

Vinorelbin ist in 2 Darreichungsformen verfügbar:

- Weichkapseln
- Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenös)

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

Für eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie liefert der pU Angaben zu Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin. Zusätzlich kommen gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie für die Anwendung von Platinderivaten (Cisplatin / Carboplatin) beim TNBC u. a. in fortgeschrittenen Stadien auch Cisplatin oder Carboplatin jeweils als Monotherapie sowie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin infrage [14]. Hierzu liefert der pU keine Angaben.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Sacituzumab govitecan und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,15-21] bzw. der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [14].

Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche (KOF) richtet, legt der pU die DuBois-Formel zugrunde sowie entsprechend die Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen für erwachsene Frauen (69,7 kg, 165,9 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2025 (Erstergebnisse) [22].

Da in den Fachinformationen von Sacituzumab govitecan, Doxorubicin (Polyethylenglycol [PEG]-liposomale Formulierung), Docetaxel, Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin keine maximale Behandlungsdauer und / oder kumulative Gesamtdosis quantifiziert ist [1,15,16,19-21], wird dafür in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für die platinhaltige Kombinationstherapie (Carboplatin + Gemcitabin) geht der pU von keiner maximalen Behandlungsdauer aus und legt entsprechend rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie beim fortgeschrittenen TNBC die Kombinationstherapie meist nach 6 Zyklen à 3 Wochen oder à 4 Wochen beendet wird [14]. Eine längere Behandlungsdauer ist dabei nicht explizit ausgeschlossen.

Für Carboplatin (als Teil der Kombination mit Gemcitabin) ermittelt der pU die Dosis anhand der Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die für die Berechnung der Dosis pro Gabe veranschlagte Area under the Curve (AUC) 2,0 mg/ml pro Minute entspricht den Angaben der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [14]. Der pU schätzt auf Basis eines Durchschnittsalters von 52,52 Jahren, welches sich auf die Gesamtheit der Frauen bezieht [23], und unter Annahme eines durchschnittlichen Serumkreatininwerts von 0,8 mg/dl bei Frauen [24,25] eine GFR von 89,98 ml/min und berechnet anschließend auf Basis der Calvert-Formel für Carboplatin eine

Dosis von 229,96 mg pro Behandlungstag. Bei Veranschlagung einer abweichenden GFR kann sich ein abweichender Verbrauch ergeben.

Der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [14] lässt sich keine explizite Dosierungsangabe für Gemcitabin entnehmen. Der pU veranschlagt für Gemcitabin (als Teil der Kombination mit Carboplatin) eine Dosierung je Behandlungstag von 1000 mg/m² KOF. Der pU bezieht sich u. a. in diesem Zusammenhang auf die Verabreichung von Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung des Ovarialkarzinoms. In dieser Kombination wird Gemcitabin mit 1000 mg/m² KOF dosiert [26]. Zudem lässt sich diese Dosierung der Sacituzumab-govitecan-Zulassungsstudie ASCENT-03 sowie den Empfehlungen „Breast Cancer“ Version 3.2026 des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [27] zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC entnehmen.

Für Paclitaxel liefert der pU Angaben zu 2 verschiedenen Behandlungsmodi. Zunächst macht er Angaben zu einem Behandlungsmodus von Paclitaxel 1-mal je 3-Wochen-Zyklus mit einer Dosis pro Gabe von 175 mg/m² KOF. Diese Angabe entspricht derjenigen zur Zweitlinientherapie gemäß Fachinformation von Paclitaxel [20]. Für die Erstlinientherapie liegen keine Dosierungsangaben in der Fachinformation [20] vor. Darüber hinaus macht der pU Angaben zu einem Behandlungsmodus von Paclitaxel 3-mal je 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung pro Gabe von 90 mg/m² KOF. Dabei verweist er u. a. auf die mündliche Anhörung zu der Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (fortgeschrittenes TNBC) [28] in der die dosisreduzierte, wöchentliche Gabe von Paclitaxel als in der Versorgung gängige Praxis beschrieben wird. Dies entspricht der Dosierung in der Zulassungsstudie ASCENT-03. Ferner ist darauf hinzuweisen, dass für Paclitaxel auch weitere Behandlungsmodi möglich sind [27], bei denen abweichende Kosten entstehen können.

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sacituzumab govitecan und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2026 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Der pU veranschlagt für Doxorubicin (100 mg und 150 mg) einen Rabatt auf Basis des Festbetrags. Dieser ist jedoch nicht zu veranschlagen, da für Doxorubicin (100 mg und 150 mg) ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht. Losgelöst davon lässt sich für die Zieldosis 100 mg und 150 mg Doxorubicin mit 2-mal 50 mg bzw. 3-mal 50 mg eine wirtschaftlichere Stückelung darstellen, die jedoch weniger zweckmäßig ist als die vom pU veranschlagte. Somit entstehen insgesamt geringere Kosten als vom pU veranschlagt.

Für die untere Grenze von Epirubicin mit der Zieldosis inkl. Verwurf von 110 mg stehen etwas wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung als die vom pU angesetzten Präparate. Für die

obere Grenze mit der Zieldosis inkl. Verwurf von 160 mg kombiniert der pU Präparate verschiedener Hersteller. Darüber hinaus stehen auch hierfür etwas wirtschaftlichere Präparate desselben Herstellers zur Verfügung als die vom pU angesetzten Präparate. Somit entstehen insgesamt etwas geringere Kosten als vom pU veranschlagt.

Für die vom pU angesetzte Zieldosis inkl. Verwurf von Docetaxel (180 mg) entstehen höhere Kosten als vom pU veranschlagt, wenn – abweichend vom Vorgehen des pU – ausschließlich Präparate desselben Herstellers kombiniert werden.

Für Paclitaxel (Behandlungsmodus 1-mal alle 3 Wochen; Zieldosis 310 mg inkl. Verwurf) lässt sich eine wirtschaftlichere Stückelung (1-mal 150 mg, 1-mal 100 mg und 2-mal 30 mg) mit weniger Verwurf darstellen, die jedoch weniger zweckmäßig als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 300 mg, 1-mal 30 mg) ist. Für Paclitaxel (Behandlungsmodus 3-mal alle 28 Tage; Zieldosis 160 mg inkl. Verwurf) entstehen etwas höhere Kosten als vom pU veranschlagt, wenn – abweichend vom Vorgehen des pU – ausschließlich Präparate desselben Herstellers kombiniert werden.

Auch für Carboplatin kombiniert der pU nicht ausschließlich Präparate desselben Herstellers. Zudem wählt der pU u. a. Präparate von Herstellern, zu denen der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [14] nicht zu entnehmen ist, dass die Hersteller der Anwendung des Arzneimittels für den Off-Label-Einsatz zugestimmt haben. Beide Aspekte haben jedoch keine Auswirkung auf die Bewertung der vom pU angegebenen Kosten, da kostenidentische Präparate zur Verfügung stehen, für die der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [14] zu entnehmen ist, dass Hersteller der Verwendung für den Off-Label-Einsatz zugestimmt haben.

Für Gemcitabin lässt sich eine wirtschaftlichere Stückelung (2-mal 1000 mg) darstellen, die jedoch weniger zweckmäßig als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 2000 mg) ist.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Paclitaxel berücksichtigt der pU Kosten im Rahmen der Prämedikation zu Dexamethason, Dimenhydrinat und Cimetidin. Die vom pU angesetzten Leistungen sind gemäß Fachinformation [20] nachvollziehbar.

Für Docetaxel sind die vom pU angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen plausibel.

Für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) und Vinorelbin entstehen die vom pU für eine Infusionstherapie über mindestens 10 Minuten veranschlagten Kosten ggf. nicht, wenn diese Wirkstoffe über eine kürzere Zeit verabreicht werden [17,19]. Allerdings können für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) [17] auch Kosten für eine ambulante

Betreuung veranschlagt werden, die höher liegen, sodass die Kosten für die Infusion insgesamt abweichen können. Ferner ist darauf hinzuweisen, dass wenn in der Kombinationstherapie (Carboplatin und Gemcitabin) die Wirkstoffe am gleichen Tag verabreicht werden, die Kosten für die Infusionstherapie von den vom pU angegebenen abweichen können.

Für Sacituzumab govitecan [1] und Paclitaxel [20] veranschlagt der pU Kosten für eine Infusionstherapie über mindestens 60 Minuten (Ziffer 02101 im Einheitlichen Bewertungsmaßstab [EBM]). Davon abweichend können stattdessen auch Kosten für eine ambulante Betreuung über mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) veranschlagt werden, die höher liegen.

Für Doxorubicin [17], Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung) [15], Epirubicin [18] und Vinorelbin [19] können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die Überwachung von Laborwerten oder von kardiologischen Parametern, die sich aus den Fachinformationen ergeben [15,17-19] und die der pU nicht veranschlagt. Außerdem veranschlagt der pU für Carboplatin und Gemcitabin Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es ist unklar, ob diese Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [29]. Bei Epirubicin ist eine Verdünnung nicht zwingend notwendig, sofern es sich um eine gebrauchsfertige Lösung handelt [18].

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Zu bewertende Therapie						
Sacituzumab govitecan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist	146 464,85	731,50	3480,00	150 676,34	Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können auch etwas höher liegen.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Doxorubicin[b]	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet ist	1921,98–2885,42	42,70–93,94	500,00–1100,00	2464,68–4079,36	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU einen Rabatt auf Basis des Festbetrags ansetzt, der jedoch nicht anzusetzen ist, da ein Solitärstatus besteht. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Doxorubicin liposomal[b, c]		36 557,82	273,26	1300,00	38 131,08	Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können auch etwas höher liegen.
Epirubicin[b]		4687,80–5151,20	0	1000,00–1600,00	5687,80–6751,20	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel, trotz dem Vorliegen von etwas wirtschaftlicheren Präparaten. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel, sofern diese nicht entfallen, wenn es sich um eine gebrauchsfertige Lösung handelt.
Docetaxel[b, d]		10 369,88	365,75	1740,00	12 475,63	Es entstehen höhere Arzneimittelkosten, wenn ausschließlich Präparate desselben Herstellers kombiniert werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Paclitaxel[b, c]	siehe oben	15 535,59–17 598,36	515,94–1156,42	1740,00–3900,00	17 791,53–22 654,78	Die Arzneimittelkosten sind – im Vergleich zur Berücksichtigung von ausschließlich Präparaten desselben Herstellers – in der Größenordnung plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Bei anderen Behandlungsmodi können abweichende Kosten entstehen.
Capecitabin[e]		2455,45	0	0	2455,45	Die Jahrestherapiekosten sind bei einer Abweichung im Centbereich plausibel.
Vinorelbin[f]		7510,74–9376,96	444,93	5210,00	13 165,67–15 031,89	Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie[g]		11 314,52[h]	594,38[h]	6960,00[h]	18 868,91	Die Arzneimittelkosten sind unter Berücksichtigung des vom pU angesetzten Behandlungsmodus in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für Carboplatin können von den Angaben des pU abweichen bei Berücksichtigung einer abweichenden GFR. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
a. Angaben des pU, sofern nicht anders angegeben b. Dieser Wirkstoff ist eine Option im Rahmen der vom GBA bestimmten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen systemischen Therapie. c. nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom d. nur für Patientinnen e. kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage f. kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage g. Für diese Therapie liefert der pU ausschließlich Angaben zu Carboplatin + Gemcitabin. h. Summe: eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom						

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Sacituzumab govitecan. Der pU geht davon aus, dass für nur einen geringen Anteil an Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen oder unerwünschten Ereignissen eine Therapie mit Sacituzumab govitecan nicht infrage kommt. Im Weiteren führt der pU aus, dass ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Sacituzumab govitecan gegenüber einer Mono- bzw. Polychemotherapie bevorzugt. Ferner geht der pU davon aus, dass die Anwendung grundsätzlich im ambulanten Versorgungsbereich stattfindet.

II 3 Literatur

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

1. Gilead Sciences Ireland. Trodelvy 200 mg [online]. 06.2026 [Zugriff: 23.07.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/suche?activeSubstances%5B%5D=Sacituzumab%20Govitecan.

2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zu ICD-10 C50 - Inzidenz (Fallzahlen), 2019-2023; Letzte Aktualisierung: 19.11.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 09.06.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.

3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023; 15. Ausgabe [online]. 2025 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile.

4. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020 – Inzidenz und Mortalität 2016 [online]. 2020 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.

5. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile.

6. Tumorregister München. Überleben ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival [online]. 2022 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.

7. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2022; 387(3): 217–226. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809.

8. Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung Nr. N060 vom 29. Oktober 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2025/10/PD25_N060_23.htm.

9. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

10. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 18.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/757/#dossier.

11. European Medicines Agency. Trodelvy; Assessment report [online]. 2026 [Zugriff: 15.09.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trodelvy-vr-0000312649-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

12. Wörmann B, Aebi S, Balic M et al. Mammakarzinom der Frau; C50 [online]. 2018 [Zugriff: 30.09.2026]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html.

13. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/Empfehlungen_2026/Deutsch/AGO_2026D_Gesamtdatei.pdf.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2026 [Zugriff: 30.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/.

15. Baxter Holding. Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 08.2023 [Zugriff: 09.06.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023524/caelyx-pegylated-liposomal-2-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung.

16. Medac. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten [online]. 02.2025 [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021049/capecitabin-medac-150-500-mg-filmtabletten.

17. Hexal. Fachinformation Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml [online]. 06.2023 [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://hexal-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/hexal_smpc_2578985_doc_de-de.pdf.

18. Medac. Epimedac 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 03.2023 [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/011175/epimedac-r-2-mg-ml-injektionsloesung.

19. Medac. Navirel 10 mg/ml Konzentrat [online]. 05.2025 [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/009585/navirel-r-10-mg-ml-konzentrat.

20. Onkovis. Paclitaxel onkovis 6 mg/ml [online]. 01.2023 [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/011956/paclitaxel-onkovis.

21. Accord Healthcare. (20mg, 80mg, 160mg) Docetaxel Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2023 [Zugriff: 30.09.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/.

22. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Endergebnisse (Revision) des Mikrozensus 2022 [online]. 2026 [Zugriff: 09.06.2026]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-frauen.html.

23. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht, Altersjahre. Code: 12411-0041 [online]. 2026 [Zugriff: 06.06.2026]. URL: https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0041.

24. Börner U, Szasz G, Bablok W et al. A specific fully enzymatic method for creatinine: reference values in serum (author's transl). J Clin Chem Clin Biochem 1979; 17(11): 679-682.

25. Hosten AO. BUN and Creatinine. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW (Ed). Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Boston: Butterworths; 1990.

26. Accord Healthcare. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2025 [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2024-01/Accord_Fachinformation_Gemcitabin_100%20mg_ml.pdf.

27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer - Version 3.2026 [online]. 2026 [Zugriff: 30.09.2026]. URL: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Pembrolizumab (D-752); Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 07.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-757/2022-03-28_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-752.pdf.

29. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.