

Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom)

Addendum zum Projekt A23-86
(Dossierbewertung)

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

ADDENDUM

Projekt: A24-07

Version: 1.0

Stand: 02.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1710

DOI: 10.60584/A24-07

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom) – Addendum zum Projekt A23-86

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.01.2024

Interne Projektnummer

A24-07

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-07>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom); Addendum zum Projekt A23-86 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-07>.

Schlagwörter

Sacituzumab Govitecan, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT03901339, NCT04639986

Keywords

Sacituzumab Govitecan, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03901339, NCT04639986

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Ana Liberman
- Jona Lilienthal
- Prateek Mishra
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Charakteristika der Studie EVER-132-002	3
2.2 Vom pU vorgelegte Metaanalyse der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02.....	18
2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.3.2 Verzerrungspotenzial	25
2.3.3 Ergebnisse.....	27
2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	38
2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	38
2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	38
2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	43
2.5 Zusammenfassung.....	45
3 Literatur	47
Anhang A Darstellung von Subgruppenergebnissen der Studie EVER-132-002 (in den Subgruppen mit / ohne CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie [Teilpopulation a]).....	50
Anhang B Forest Plots zu den Endpunkten Hand-Fuß-Syndrom (UEs), gastrointestinale Toxizität (schwere UEs) und Neutropenie (schwere UEs) (eigene Berechnungen)	56
Anhang C Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen der Studie EVER-132-002 (Kaplan-Meier-Kurven)	57
C.1 Mortalität.....	57
C.2 Morbidität.....	58
C.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30).....	58
C.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	65
C.3.1 EORTC QLQ-C30.....	65
C.4 Nebenwirkungen.....	71
Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie EVER-132-002.....	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	2
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie EVER-132-002).....	4
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie EVER-132-002)	6
Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie EVER-132-002)	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie EVER-132-002).....	12
Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie EVER-132-002)	14
Tabelle 7: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie EVER-132-002)	16
Tabelle 8: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie EVER-132-002)	18
Tabelle 9: Angaben zur Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie TROPiCS-02)	19
Tabelle 10: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie TROPiCS-02)	20
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	23
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	26
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	28
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	40
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	44
Tabelle 16: Sacituzumab govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ...	46

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie EVER-132-002).....	50
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Studie EVER-132-002 (Gesamtpopulation)	74
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Studie EVER-132-002 (Gesamtpopulation)	77
Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Studie EVER-132-002 (Gesamtpopulation).....	78
Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a)	79

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 (jeweils Teilpopulation).....	56
Abbildung 2: Metaanalyse für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität (schwere UEs), Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 (jeweils Teilpopulation).....	56
Abbildung 3: Metaanalyse für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs), Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 (jeweils Teilpopulation).....	56
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	57
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	58
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	59
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	60
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	60
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	61
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	62
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	63
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	64
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023.....	65
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	66

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	67
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	68
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	69
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	70
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023.....	71
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023.....	71
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	72
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023.....	72
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, schwere UEs), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023.....	73
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT-Zusammenstellung des pU, schwere UEs), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023	73

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.01.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-86 (Sacituzumab govitecan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [2] sowie im Nachgang der mündlichen Anhörung vorgelegten Daten und Analysen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Bewertung der Unterlagen zur Studie EVER-132-002
- Bewertung der Unterlagen zur Metaanalyse der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, wurde eine vom pU mit dem Dossier [3] vorgelegte Teilpopulation der Studie TROPiCS-02, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin zugeordnet wurde, herangezogen. Im Rahmen der Dossierbewertung A23-86 [1] wurde durch Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools zusätzlich die potenziell relevante Studie EVER-132-002 identifiziert. Da für die Studie EVER-132-002 zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch keine Ergebnisse vorlagen, konnte ihre Relevanz für die Nutzenbewertung nicht abschließend beurteilt werden.

Für die Studie EVER-132-002 hat der pU im Stellungnahmeverfahren und nach der mündlichen Anhörung Analysen für 2 Teilpopulationen vorgelegt. Eine dieser Teilpopulationen ist relevant für die Nutzenbewertung (zur Beschreibung der Studie und der vorgelegten Teilpopulationen sowie zur Begründung der Relevanz siehe Abschnitt 2.1). Demnach erfolgt die Bewertung im Rahmen des vorliegenden Addendums basierend auf den Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
EVER-132-002	nein	ja	nein	ja [4]	ja [5]	nein
IMMU-132-09 (TROPiCS-02 ^d)	ja	ja	nein	ja [6,7]	ja [8,9]	ja [10,11]

a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Vinorelbin
 b. Studie, für die der pU Sponsor war
 c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das vorliegende Addendum ist wie folgt aufgebaut: In Abschnitt 2.1 werden die Studie EVER-132-002 und ihre für die Bewertung relevante Teilpopulation beschrieben. Eine ausführliche Charakterisierung der Studie TROPiCS-02 und der relevanten Teilpopulation findet sich in der

Dossierbewertung A23-86 [1]. Eine Einschätzung zur Eignung der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 für eine Metaanalyse sowie Angaben zu nachgereichten Daten für die Studie TROPiCS-02 finden sich in Abschnitt 2.2, gefolgt von der Darstellung der Ergebnisse und der Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen basierend auf beiden Studien in den Abschnitten 2.3 und 2.4.

2.1 Charakteristika der Studie EVER-132-002

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studie EVER-132-002.

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
EVER-132-002	RCT, offen, parallel	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit pathologisch bestätigtem Mammakarzinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ metastasiert ▪ Hormonrezeptor-positiv^c ▪ HER2-negativ^d ▪ die ≥ 1 endokrin-basierte Therapie, ≥ 1 Taxan und 2–4 Chemotherapien im metastasierten Stadium erhalten haben^e ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	<p>Sacituzumab govitecan (N = 166)</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (N = 165)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin (N = 11) ▪ Eribulin (N = 131) ▪ Gemcitabin (N = 10) ▪ Vinorelbin (N = 13) <p>davon relevante Teilpopulation^f:</p> <p>Sacituzumab govitecan (n = 160)</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (n = 155)</p>	<p>Screening: bis zu 28 Tage</p> <p>Behandlung: bis Krankheitsprogression^g, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligung, Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes oder Studienende</p> <p>Beobachtung^h: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost-to-Follow-up oder Studienende</p>	<p>41 Zentren in China, Südkorea und Taiwan</p> <p>11/2020–laufend</p> <p>Datenschnitt: 30.04.2023ⁱ</p>	<p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. In der Studie EVER-132-002 standen die Therapieoptionen Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin (jeweils als Monotherapie) zur Auswahl. Die für die Nutzenbewertung geeigneten Therapieoptionen im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellen Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin dar.</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. mindestens 1 % Östrogen- und / oder Progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne</p> <p>d. definiert als IHC ≤ 2+ oder FISH negativ</p> <p>e. Eine (neo)adjuvante Chemotherapie wurde als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt, wenn sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt hatte.</p> <p>f. Die Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm festgelegt wurde. Patientinnen und Patienten, die vor der Randomisierung einer Gemcitabin-Behandlung zugeordnet wurden, werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.</p> <p>g. radiologisch bestimmte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.1</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 4 beschrieben.</p> <p>i. primäre (finale) Analyse für den Endpunkt PFS (geplant nach ca. 250 Ereignissen)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IHC: Immunhistochemie; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
EVER-132-002	Sacituzumab govitecan 10 mg/kg KG ^b i. v. an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus	Therapie nach ärztlicher Maßgabe; 1 der folgenden Chemotherapien wurde vor Randomisierung pro Patientin bzw. Patient bestimmt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin: 1000–1250 mg/m² KOF oral 2-mal täglich an den Tagen 1–14 eines 21-Tage-Zyklus^c ▪ Eribulin: 1,4 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus^c ▪ Vinorelbin: 25 mg/m² KOF i. v. 1-mal wöchentlich^c
	Dosisanpassungen 2 Dosisanpassungen (1. Dosisreduktion um 25 %, 2. Dosisreduktion um 50 % ^d) und Dosisverzögerung (für maximal 21 Tage) aufgrund von Nebenwirkungen erlaubt	Dosisanpassungen Dosisanpassungen gemäß lokalen Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel
	Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 2 und höchstens 4 vorherige systemische Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium^e ▪ mindestens 1 taxanhaltige Chemotherapie ▪ mindestens 1 endokrin-basierte Therapie Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Topoisomerase-1-Inhibitor vor Screening ▪ Chemotherapie, Strahlentherapie oder kleinmolekulare zielgerichtete Therapie innerhalb von 2 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1, Biologika innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 und jegliche antineoplastische Therapie während der Studie^f ▪ hochdosierte systemische Kortikosteroide innerhalb von 2 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 und während der Studie ▪ Bluttransfusionen oder hämatopoetische Wachstumsfaktoren innerhalb von 2 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prämedikation vor der Infusion^g <ul style="list-style-type: none"> ▫ Antipyretika, H1- und H2-Blocker zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen ▫ Kortikosteroide (50 mg Hydrocortison oder Äquivalent [oral oder i. v.]) bei infusionsbedingten Reaktionen nach vorheriger Infusion ▫ vorbeugende antiemetische Behandlung mit 2 Arzneimitteln (mit 5-Hydroxytryptamin-Rezeptorantagonist [Ondansetron oder Palonosetron oder anderer Wirkstoff nach lokalen Standards] und Dexamethason [10 mg oral oder i. v.]) und ggf. mit Neurokinin-1-Rezeptorantagonist ▫ Olanzapin zur Behandlung von anhaltender oder antizipatorischer Übelkeit ▪ jegliche weitere palliative und / oder unterstützende Therapie (z. B. mit Analgetika, Antidiarrhoika, Bluttransfusionen und Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren [nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes zur Behandlung von UEs]) 	

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin b. Die Dosis wird basierend auf dem Körpergewicht an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus berechnet (häufiger, wenn sich das Körpergewicht der Patientin bzw. des Patienten seit der vorherigen Anwendung um > 10 % geändert hat). c. Die Behandlung mit Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin sollte gemäß den lokalen Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel erfolgen. d. Nach einer Dosisreduktion durfte keine Dosiserhöhung erfolgen. e. darunter fällt eine (neo)adjuvante Chemotherapie, wenn sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt hat f. ausgenommen Studienmedikation und palliative Strahlentherapie einer symptomatischen, solitären Non-Target-Läsion oder Ganzhirnbestrahlung (nicht durch Tumorprogression indiziert) g. Im Interventionsarm sollte eine vorbeugende Behandlung zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen erfolgen und eine vorbeugende antiemetische Behandlung wurde empfohlen. Im Kontrollarm sollte die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach lokalen Leitlinien erfolgen. i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Studie EVER-132-002 ist eine noch laufende, offene RCT, in der Sacituzumab govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits mindestens 1 endokrin-basierte Therapie und mindestens 1 taxanhaltige Therapie sowie 2 bis 4 Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium erhalten haben. Eine (neo)adjuvante Chemotherapie wurde als 1 der vorausgegangenen Chemotherapie-Regime gezählt, wenn sich bei den Patientinnen und Patienten eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt hatte. Zum Studieneintritt mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt 331 eingeschlossene Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Sacituzumab govitecan (N = 166) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 165) zugeteilt. Dabei wurde für alle Patientinnen und Patienten durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt vor Randomisierung die Entscheidung getroffen, mit welcher der zur Auswahl stehenden Therapieoptionen (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin) die Patientin bzw. der Patient im Falle einer Zuteilung in den Kontrollarm behandelt werden sollte. Die anschließende Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium (2 vs. 3 oder 4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und vorherige Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitor-Therapie im metastasierten Stadium (ja vs. nein).

Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In seiner Stellungnahme hat der pU eine relevante Teilpopulation der Studie EVER-132-002 vorgelegt. Diese Teilpopulation umfasst 160 vs. 155 Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als zu erhaltender Wirkstoff im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm festgelegt wurde (siehe folgenden Abschnitt zur relevanten Teilpopulation).

Analog zur Dosierung und zur Art der Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe in der Studie TROPiCS-02 erfolgte die Behandlung mit Sacituzumab govitecan und Eribulin in der Studie EVER-132-002 gemäß den Vorgaben der entsprechenden Fachinformation [12,13], die Anwendung von Capecitabin und Vinorelbin weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [14,15] (zur Erläuterung siehe Dossierbewertung A23-86 [1]).

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

Eine Kombination der zur Auswahl stehenden Therapieoptionen im Kontrollarm der Studie EVER-132-002 war in der Behandlungsphase nicht erlaubt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass es Einschränkungen bezüglich der Wahl antineoplastischer Folgetherapien nach Absetzen der Studienmedikation gab.

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

Relevante Teilpopulation der Studie EVER-132-002

Für die Studie EVER-132-002 hat der pU Analysen für 2 Teilpopulationen vorgelegt:

- Teilpopulation a: Patientinnen und Patienten, denen vor der Randomisierung eine Behandlung mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin zugeordnet wurde
- Teilpopulation b: Patientinnen und Patienten, denen vor der Randomisierung eine Behandlung mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin zugeordnet wurde und die mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelt waren

Gemcitabin ist weder Teil der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA noch als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen [16,17]. Der pU bildet daher eine Teilpopulation der Studie EVER-132-002, die im Interventions- und Kontrollarm jeweils nur die Patientinnen und Patienten umfasst, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als Therapieoption festgelegt worden war. Patientinnen und Patienten, denen vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurde, wurden vom pU ausgeschlossen (Teilpopulation a). Dieses Vorgehen des pU ist sachgerecht. Die Bildung von

Teilpopulation b, die der pU in seiner schriftlichen Stellungnahme als relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung ansieht, erfolgte sowohl unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten, denen vor Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurde, als auch unter Ausschluss jener Patientinnen und Patienten, die nicht mit (mindestens) 1 CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt waren. Als Begründung führt der pU mit Hinblick auf eine gepoolte Analyse der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 an, dass eine vorausgegangene Therapie mit (mindestens) 1 CDK4/6-Inhibitor ein Einschlusskriterium der Studie TROPiCS-02 war und eine Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie dem deutschen Versorgungskontext entspräche. Die Begründung des pU ist nicht sachgerecht. Laut Zulassung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten ohne vorherige Therapie mit (mindestens) 1 CDK4/6-Inhibitor umfasst (entspricht Teilpopulation a) [12]. In Teilpopulation a zeigt sich bei patientenrelevanten Endpunkten im Wesentlichen keine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren im metastasierten Stadium (siehe Anhang A). Da Teilpopulation a zudem eine deutlich größere Stichprobe darstellt, wird diese Teilpopulation zur Nutzenbewertung herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen

Wie in der Dossierbewertung A23-86 [1] bereits erläutert, sollen die für die Nutzenbewertung relevanten Therapieoptionen (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin) im jeweiligen Kontrollarm der Studien gemäß den entsprechenden Fachinformationen nur dann angewendet werden, wenn:

- eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist (Capecitabin [14])
- die Vortherapie ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten hat, es sei denn, diese Behandlung war für die Patientin bzw. den Patienten ungeeignet (Eribulin [13])
- eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder nicht geeignet ist (Vinorelbin [15])

Da die Vorbehandlung mit (mindestens) 1 Taxan ein Einschlusskriterium der Studie EVER-132-002 war, wird davon ausgegangen, dass alle Patientinnen und Patienten bereits (mindestens) 1 taxanhaltige Chemotherapie erhalten hatten. Eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen war für einen Studieneinschluss – analog zur Studie TROPiCS-02 – nicht zwingend erforderlich. Aus den vom pU vorlegten Daten geht hervor, dass bei einem Teil der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der jeweils relevanten Teilpopulation (EVER-132-002: 16 %; TROPiCS-02: 21 %) keine Vorbehandlung mit (mindestens) 1 Anthrazyklin erfolgte. Dabei ist der Anteil derjenigen, für die eine Therapie mit Anthrazyklinen nicht angezeigt oder nicht geeignet war, unbekannt. Bei jenen Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Anthrazyklinen angezeigt gewesen wäre, entspräche die Behandlung mit der Studienmedikation im Kontrollarm einer

nicht zulassungskonformen Behandlung. Da die Anteile der Patientinnen und Patienten, die keine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen erhalten hatten, insgesamt gering ist, ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Konsequenz.

Kombinationstherapie

Wie in der Dossierbewertung A23-86 [1] beschrieben, soll gemäß Leitlinienempfehlungen bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Remissionsdruck bei starken Beschwerden und raschem Tumorwachstum eine Kombinationstherapie erwogen werden [18-20]. Analog zum Vorgehen in der Studie TROPiCS-02 war gemäß Angaben im Studienprotokoll der Studie EVER-132-002 im Kontrollarm im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe grundsätzlich keine Kombinationstherapie unter Auswahl der Therapieoptionen Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin erlaubt. In der Stellungnahme des pU liegen keine Angaben dazu vor, wie hoch ggf. der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten war, für die eine Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie zu bevorzugen gewesen wäre.

Insgesamt wird die Behandlung im Kontrollarm der relevanten Teilpopulation als hinreichende Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 4 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
EVER-132-002	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost-to-Follow-up oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs ^b	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
PRO-CTCAE	bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin	
b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind in der Studie EVER-132-002 systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich bis zu 7 Tage bzw. 30 Tage) erhoben werden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. über die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie EVER-132-002.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sacituzumab govitecan N = 160	Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a N = 155
EVER-132-002		
Alter [Jahre], MW (SD)	52 (9)	52 (10)
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	99 / 1
Region, n (%)		
China	113 (71)	111 (72)
Südkorea	30 (19)	32 (21)
Taiwan	17 (11)	12 (8)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	160 (100)	155 (100)
ECOG-PS, n (%)		
0	31 (19)	37 (24)
1	129 (81)	118 (76)
BRCA1/2-Mutationsstatus, n (%) ^b	k. A.	k. A.
Zeit zwischen Nachweis einer Metastasierung und Randomisierung [Monate]		
MW (SD)	45,7 (32,0)	40,8 (28,3)
Median [Min; Max]	39,5 [4,1; 156,2]	35,7 [0,8; 171,0]
viszerale Metastasen, n (%)		
ja	140 (88)	139 (90)
nein	20 (13)	16 (10)
Angaben zu Vortherapien		
Anzahl systemischer Vortherapien, MW (SD)	6,0 (1,7)	5,9 (1,8)
Anzahl vorheriger Chemotherapie-Regime, MW (SD)	3,4 (1,0)	3,3 (0,9)
CDK4/6-Inhibitor-Therapie im metastasierten Stadium, n (%)	79 (49)	73 (47)
endokrin-basierte Therapie, n (%) ^c	k. A.	k. A.
Anthrazykline, n (%)	134 (84)	131 (85)
Taxane, n (%) ^c	k. A.	k. A.
(neo)adjuvante Chemotherapie, n (%)	114 (71)	112 (72)
frühes Rezidiv nach (neo)adjuvanter Chemotherapie, n (%) ^d		
ja	18 (16 ^e)	13 (12 ^e)
nein	95 (83 ^e)	98 (88 ^e)
fehlend	1 (< 1 ^e)	1 (< 1 ^e)
Anzahl Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium, n (%) ^f		
2	88 (55)	88 (57)
3 oder 4	72 (45)	67 (43)

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sacituzumab govitecan N = 160	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 155
Therapieabbruch, n (%) ^g	150 (94)	144 (93)
Studienabbruch, n (%) ^h	68 (43)	90 (58)

a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
b. Für die relevante Teilpopulation der Studie EVER-132-002 liegen keine Angaben vor. In der Gesamtpopulation war der BRCA1/2-Mutationsstatus in beiden Studienarmen bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten (jeweils 95 %) unbekannt.
c. Ein Einschlusskriterium der Studie EVER-132-002 war die Vorbehandlung mit mindestens 1 Taxan und mindestens 1 endokrin-basierten Therapie.
d. definiert als Nachweis einer metastasierten Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der (neo)adjuvanten Chemotherapie
e. eigene Berechnung
f. Eine (neo)adjuvante Chemotherapie wurde als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt, wenn sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt hat.
g. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (80 % vs. 76 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (8 % vs. 8 %), UEs (4 % vs. 3 %)
h. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (40 % vs. 55 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (2 % vs. 2 %)

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Durchschnitt 52 Jahre alt, fast ausschließlich weiblich (2 Männer im Kontrollarm) und stammten mehrheitlich aus China (ca. 71 %). Etwa 78 % der Patientinnen und Patienten hatten zum Studieneintritt einen ECOG-PS von 1. Im Durchschnitt erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen vor Studienbeginn jeweils 6 systemische Vortherapien, darunter 3,4 Chemotherapie-Regime (jeweils unabhängig vom Stadium). Rund die Hälfte war mit (mindestens) 1 CDK4/6-Inhibitor im metastasierten Stadium vorbehandelt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit 3 bis 4 vorausgegangenen Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium behandelt wurden, liegt bei ca. 44 %.

In beiden Studienarmen haben über 90 % der Patientinnen und Patienten die Therapie mit der Studienmedikation abgebrochen. Häufigster Grund war eine Krankheitsprogression (80 % vs. 76 %). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch ist im Kontrollarm mit 58 % deutlich höher als im Interventionsarm (43 %). Ein Großteil der Studienabbrüche ist in beiden Studienarmen auf Todesfälle zurückzuführen.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 6 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte.

Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Sacituzumab govitecan N = 160	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 155
Dauer Studienphase Endpunktkategorie		
EVER-132-002		
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Min; Max]	5,1 [0,0; 24,9]	3,5 [0,0; 28,1]
Mittelwert (SD)	6,4 (5,2)	4,3 (4,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Q1; Q3]	14,3 [8,6; 19,5]	12,8 [7,0; 17,7]
Mittelwert (SD)	14,2 (6,4)	12,7 (6,5)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d		
Median [Min; Max]	– ^e	– ^e
Mittelwert (SD)	– ^e	– ^e
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d		
Median [Min; Max]	5,6 [0,8; 23,3]	4,2 [0,3; 26,5]
Mittelwert (SD)	6,9 (5,0)	4,8 (4,0)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^d		
Median [Min; Max]	– ^e	– ^e
Mittelwert (SD)	– ^e	– ^e
UEs / SUEs / schwere UEs ^{b, f}		
Median [Min; Max]	5,7 [3,4; 10,4]	4,5 [2,2; 6,5]
Mittelwert (SD)	7,3 (5,1)	5,2 (4,1)
PRO-CTCAE		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Sacituzumab govitecan N = 160	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 155
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin</p> <p>b. Angaben beziehen sich auf die Safety-Population, die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die (mindestens) 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (159 vs. 156 Patientinnen und Patienten)</p> <p>c. Die Beobachtungsdauer ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder bis zum letzten Kontakt.</p> <p>d. Angaben beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten mit Baselinewert und (mindestens) 1 Post-Baselinerwert (155 vs. 149 Patientinnen und Patienten)</p> <p>e. Die vom pU in der Nachreichung zur schriftlichen Stellungnahme angegebenen Beobachtungsdauern von im Median 2,9 Monaten im Interventionsarm und 2,3 Monaten im Kontrollarm für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sind nicht plausibel, da die Beobachtungsdauer jeweils an das Behandlungsende geknüpft war und daher davon auszugehen ist, dass diese in etwa der jeweiligen Behandlungsdauer zuzüglich 7 Tage entsprechen.</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie EVER-132-002 ist zum Datenschnitt vom 30.04.2023 im Interventionsarm länger als im Kontrollarm (5,1 vs. 3,5 Monate).

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 14,3 Monate und im Kontrollarm 12,8 Monate. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und für Endpunkte zu Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt ist (siehe Tabelle 4), zeigen sich aufgrund der zuvor beschriebenen Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen beiden Studienarmen etwas längere Beobachtungsdauern im Interventionsarm als im Kontrollarm. Die in der Nachreichung des pU gemachten Angaben zu medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sind mit 2,9 bzw. 2,3 Monaten nicht plausibel, da die Beobachtungsdauer jeweils an das Behandlungsende geknüpft war und daher davon auszugehen ist, dass diese in etwa der entsprechenden Behandlungsdauer zuzüglich 7 Tage entsprechen. Diese Annahme wird des Weiteren durch die Rücklaufquoten gestützt; im Interventionsarm lagen erst zu Woche 25 (etwa Monat 5,8) für weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten Werte vor, im Kontrollarm zu Woche 19 (etwa Monat 4,4).

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 7 zeigt, welche Folgetherapien die Patientinnen und Patienten zum Datenschnitt vom 30.04.2023 nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 7: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehreseitige Tabelle)

Studie Folgetherapie ^b	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 159	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 156
EVER-132-002		
Datenschnitt: 30.04.2023		
Gesamt	124 (78,0)	123 (78,8)
Abemaciclib	27 (17,0)	37 (23,7)
Fulvestrant	26 (16,4)	31 (19,9)
Cisplatin	17 (10,7)	23 (14,7)
Exemestan	18 (11,3)	17 (10,9)
Bevacizumab	19 (11,9)	15 (9,6)
Capecitabin	16 (10,1)	18 (11,5)
Eribulin	26 (16,4)	6 (3,8)
Vinorelbin tartrat	11 (6,9)	21 (13,5)
Eribulin mesilat	27 (17,0)	4 (2,6)
Gemcitabin hydrochlorid	12 (7,5)	19 (12,2)
Gemcitabin	14 (8,8)	15 (9,6)
nab-Paclitaxel	11 (6,9)	14 (9,0)
Cyclophosphamid	12 (7,5)	12 (7,7)
Utidelon	12 (7,5)	9 (5,8)
Carboplatin	12 (7,5)	7 (4,5)
Letrozol	7 (4,4)	11 (7,1)
Vinorelbin	8 (5,0)	10 (6,4)
Paclitaxel	6 (3,8)	11 (7,1)
Catequentinib hydrochlorid	7 (4,4)	9 (5,8)
Everolimus	5 (3,1)	10 (6,4)
Doxorubicin	3 (1,9)	10 (6,4)
Fluorouracil	6 (3,8)	7 (4,5)
Disitamab vedotin	6 (3,8)	6 (3,8)
Methotrexat	6 (3,8)	6 (3,8)
Dalpiciclib isethionat	7 (4,4)	2 (1,3)
Goserelin acetat	5 (3,1)	4 (2,6)
Catequentinib	6 (3,8)	2 (1,3)

Tabelle 7: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrseitige Tabelle)

Studie Folgetherapie ^b	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 159	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 156
Palbociclib	3 (1,9)	5 (3,2)
Docetaxel	3 (1,9)	4 (2,6)
Leuprorelin acetat	3 (1,9)	4 (2,6)
Camrelizumab	4 (2,5)	1 (0,6)
Chidamid	4 (2,5)	0 (0)
Doxorubicin hydrochlorid, PEG-liposomal	4 (2,5)	0 (0)

a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Vinorelbin
b. Zuordnung gemäß WHO Drug Dictionary, Version März 2023

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nab: Nanopartikel-Albumin-gebunden; PEG: Polyethylenglykol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization

Der Anteil der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie EVER-132-002 mit (mindestens) 1 antineoplastischen Folgetherapie war zwischen beiden Studienarmen vergleichbar (78 % vs. 79 %). Darunter kam eine Folgetherapie mit Bevacizumab bei 19 (12 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 15 (10 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm zum Einsatz. Gemäß Leitlinien wird die Gabe von Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom jedoch nur in der Erstlinientherapie empfohlen [19,21]. Da der Unterschied in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie mit Bevacizumab zwischen den Studienarmen gering ist, ist davon auszugehen, dass die in der Studie erfolgte nicht leitlinienkonforme Behandlung keinen verzerrenden Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 8 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 8: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
EVER-132-002	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EVER-132-002 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 des vorliegenden Addendums beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial erläutert.

2.2 Vom pU vorgelegte Metaanalyse der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02

Für die Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Addendums liegen Ergebnisse einer individuellen-Patientendaten(IPD)-Metaanalyse auf Basis der relevanten Teilpopulationen der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 (jeweils Population ohne Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung einer Gemcitabin-Behandlung zugeordnet wurden) vor. Die 2 Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 haben ein identisches Design. Ein Unterschied liegt hinsichtlich 1 Einschlusskriteriums vor; eine vorherige Therapie mit (mindestens) 1 CDK4/6-Inhibitor war nur in der Studie TROPiCS-02 vor Studieneintritt erforderlich. Während die Studie TROPiCS-02 in Zentren in Nordamerika und Europa durchgeführt wurde, wurden in die Studie EVER-132-002 ausschließlich Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung eingeschlossen. Alle anderen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind hinreichend ähnlich. Die Teilpopulation der Studie EVER-132-002 ist im Vergleich zur Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 im Durchschnitt 4 Jahre jünger, der Anteil mit ECOG-PS 1 lag mit ca. 78 % um etwa 24 Prozentpunkte höher und zwischen dem Nachweis einer Metastasierung und der Randomisierung lag im Mittel eine kürzere Zeitspanne (43 Monate vs. 53 Monate). Da sich in den vom pU nachgereichten IPD-Metaanalysen für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen keine Effektmodifikation durch das Merkmal Studie zeigt, wird eine statistische Auswertung als Metaanalyse als sachgerecht angesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Datenschnitte

Die Auswertung erfolgte für alle in die Bewertung eingehenden Endpunkte zu den folgenden Datenschnitten:

- Studie TROPiCS-02: 01.12.2022
- Studie EVER-132-002: 30.04.2023

Wie in der Dossierbewertung A23-86 [1] erläutert, lagen im Dossier für die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen auf Basis der relevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 ausschließlich Auswertungen zum Datenschnitt vom 01.07.2022 vor. Obschon Ergebnisse von Ereigniszeitanalysen zum Datenschnitt vom 01.12.2022 für die Studie TROPiCS-02 in die IPD-Metaanalyse eingingen, hat der pU diese im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens oder in der ergänzenden Nachreichung zur Stellungnahme nicht separat vorgelegt. Bei Endpunkten mit identischen Ereignisraten zu beiden Datenschnitten konnten für die Studie TROPiCS-02 Ergebnisse aus der Dossierbewertung A23-86 [1] übernommen werden. Bei unterschiedlichen Ereignisraten wird für den Datenschnitt vom 01.12.2022 in der Ergebnistabelle keine Angabe auf Ebene der Einzelstudie gemacht (siehe Tabelle 13).

Vom pU nachgereichte Daten zur Studie TROPiCS-02

Für die relevante Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 wurden im Stellungnahmeverfahren sowohl Angaben zur Behandlungsdauer zum Datenschnitt vom 01.12.2022 (siehe Tabelle 9) als auch Angaben zu eingesetzten Folgetherapien nach Absetzen der Studienmedikation zum Datenschnitt vom 01.07.2022 (siehe Tabelle 10) nachgereicht.

Tabelle 9: Angaben zur Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie TROPiCS-02)

Studie	Sacituzumab govitecan	Therapie nach ärztlicher
Dauer Studienphase	N = 201	Maßgabe ^a
Endpunktkategorie		N = 194
TROPiCS-02		
Datenschnitt: 01.12.2022		
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Min; Max]	4,0 [0,0; 35,4]	2,6 [0,0; 22,2]
Mittelwert (SD)	5,8 (6,0)	3,8 (3,8)
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin b. Angaben beziehen sich auf die Safety-Population, die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die (mindestens) 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (201 vs. 194 Patientinnen und Patienten) Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer ist zum Datenschnitt vom 01.12.2022 im Interventionsarm mit 4,0 Monaten etwa 1,5-fach länger als im Kontrollarm mit 2,6 Monaten. Folglich ergibt sich auf Basis der vom pU nachgereichten Daten keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A23-86 [1].

Tabelle 10: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie TROPiCS-02) (mehrseitige Tabelle)

Studie Folgetherapie ^b	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 201	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 194
TROPiCS-02		
Datenschnitt: 01.07.2022		
Gesamt	143 (71,1)	118 (60,8)
Eribulin	66 (32,8)	18 (9,3)
Gemcitabin	32 (15,9)	33 (17,0)
Carboplatin	27 (13,4)	32 (16,5)
Cyclophosphamid	26 (12,9)	32 (16,5)
Vinorelbin	24 (11,9)	13 (6,7)
Paclitaxel	15 (7,5)	20 (10,3)
Capecitabin	21 (10,4)	13 (6,7)
Fulvestrant	17 (8,5)	14 (7,2)
Vinorelbin tartrat	7 (3,5)	22 (11,3)
Doxorubicin	14 (7,0)	13 (6,7)
Fluorouracil	12 (6,0)	14 (7,2)
Doxorubicin hydrochlorid, PEG-liposomal	12 (6,0)	13 (6,7)
Everolimus	9 (4,5)	15 (7,7)
Doxorubicin, liposomenverkapselt	8 (4,0)	11 (5,7)
Epirubicin	5 (2,5)	13 (6,7)
Alpelisib	10 (5,0)	7 (3,6)
Exemestan	6 (3,0)	11 (5,7)
Methothrexat	6 (3,0)	9 (4,6)
Sacituzumab govitecan	1 (0,5)	13 (6,7)
Trastuzumab deruxtecan	4 (2,0)	10 (5,2)
Pembrolizumab	7 (3,5)	6 (3,1)
Abemaciclib	6 (3,0)	6 (3,1)
Etoposid	4 (2,0)	8 (4,1)
Docetaxel	5 (2,5)	6 (3,1)
Eribulin mesilat	7 (3,5)	2 (1,0)
Gemcitabin hydrochlorid	2 (1,0)	7 (3,6)

Tabelle 10: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie TROPiCS-02) (mehrseitige Tabelle)

Studie Folgetherapie ^b	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 201	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 194
nab-Paclitaxel	6 (3,0)	3 (1,5)
Letrozol	4 (2,0)	4 (2,1)
Vincristin	5 (2,5)	1 (0,5)
Ixabepilon	1 (0,5)	4 (2,1)
Mitomycin	1 (0,5)	4 (2,1)
Strahlentherapie	5 (2,5)	0 (0)
Trastuzumab	0 (0)	4 (2,1)

a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Vinorelbin
b. Zuordnung gemäß WHO Drug Dictionary, Version März 2023

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nab: Nanopartikel-Albumin-gebunden; PEG: Polyethylenglykol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization

Zu den in der relevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 eingesetzten Folgetherapien zum Datenschnitt vom 01.12.2022 reicht der pU keine Angaben nach; die gemachten Angaben zum Datenschnitt vom 01.07.2022 ändern die Einschätzung aus der Dossierbewertung A23-86 [1] nicht.

2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
- schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
- Abbruch wegen UEs
- Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)
- Hand-Fuß-Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
- gastrointestinale Toxizität (Systemorganklasse [SOC] Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, schwere UEs)
- Neutropenie (PT-Zusammenstellung des pU, schwere UEs)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Hand-Fuß-Syndrom ^c	Gastrointestinale Toxizität ^d	Neutropenie ^e	Weitere spezifische UEs ^b
EVER-132-002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	nein ^g
TROPiCS-02	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja ^g

a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
c. operationalisiert als palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom (PT, UEs)
d. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
e. operationalisiert als eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)
f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Dossierbewertung A23-86 [1] und Abschnitt 2.3.1 des vorliegenden Addendums
g. Daten zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) sind für die Studie TROPiCS-02 vorhanden (siehe Dossierbewertung A23-86 [1]); für die Studie EVER-132-002 hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt; eine spezifische UE-Auswahl auf Basis metaanalytisch zusammengefasster Ergebnisse ist daher nicht möglich (siehe Abschnitt 2.3.1)

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; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Endpunkten

Nebenwirkungen

UEs, SUEs und schwere UEs

Sowohl in der Studie EVER-132-002 als auch in der Studie TROPiCS-02 war geplant, Ereignisse, die eindeutig auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UEs zu erfassen. Für die Studie TROPiCS-02 hatte der pU in Modul 4 A für die Gesamtraten der UEs, SUEs und der schweren UEs, neben Auswertungen unter Berücksichtigung aller UEs, zusätzlich Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vorgelegt (siehe Dossierbewertung A23-86 [1]). Zur Studie EVER-132-002 macht der pU keine Angaben, ob die UE-Gesamtraten jeweils ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ausgewertet wurden. In der Gesamtpopulation der Studie EVER-132-002 ist nur bei 2 bzw. 3 Patientinnen und Patienten (mindestens) 1 Ereignis in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (jeweils mit CTCAE-Grad ≤ 2) aufgetreten. Daher ist davon auszugehen, dass sich die Gesamtraten der UEs (unabhängig vom Schweregrad) einschließlich bzw. ausschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse nicht wesentlich unterscheiden.

Für die Studie EVER-132-002 wurden vom pU keine Daten zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs für Teilpopulation a vorgelegt. Da der Anteil der Teilpopulation an der Gesamtpopulation der Studie EVER-132-002 95 % beträgt und sich die Gesamtraten der UEs, SUEs und schweren UEs in den einzelnen Studienarmen zwischen der Teilpopulation und der Gesamtpopulation nur unwesentlich unterscheiden, wäre die Gesamtpopulation für eine Auswahl spezifischer UEs grundsätzlich geeignet. Im Studienbericht der Studie EVER-132-002 wurden die in der Gesamtpopulation aufgetretenen Ereignisse (SOC / PT) jedoch lediglich deskriptiv dargestellt (siehe Anhang D); eine Auswahl spezifischer UEs auf Basis von Häufigkeiten und Unterschieden zwischen den Studienarmen ist aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauern in den Studienarmen (siehe Tabelle 4) nicht geeignet. IPD-Metaanalysen (Ereigniszeitanalysen) auf Basis der relevanten Teilpopulationen der Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 hat der pU für häufige UEs, SUEs und schwere UEs ebenfalls nicht vorgelegt. Somit liegen im Rahmen des vorliegenden Addendums keine geeigneten Daten für eine Auswahl spezifischer UEs auf Basis metaanalytisch zusammengefasster Ergebnisse vor. Die Auswirkungen der fehlenden geeigneten Daten werden in der Gesamtaussage berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

PRO-CTCAE

In der Studie EVER-132-002 wurden die Nebenwirkungen gemäß Studienprotokoll auch mit dem Instrument PRO-CTCAE [22-24] erhoben, das eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung von UEs darstellt. Für den Endpunkt PRO-CTCAE wurden für die Studie EVER-132-002 im Stellungnahmeverfahren keine Daten vorgelegt. Entsprechend dem

Vorgehen in der Studie TROPiCS-02 (siehe Dossierbewertung A23-86 [1]) wurden in der Studie EVER-132-002 gemäß Protokoll 9 symptomatische UEs aus dem PRO-CTCAE erhoben:

- verminderter Appetit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Verstopfung
- Diarrhö
- Bauchschmerz
- Kurzatmigkeit
- Haarausfall
- Fatigue

Analog zur Studie TROPiCS-02 liegt in den Unterlagen der Studie EVER-132-002 weder eine detaillierte Begründung für die Auswahl der 9 symptomatischen UEs aus dem PRO-CTCAE-System noch eine geeignete Auswertung vor (zur Erläuterung siehe Dossierbewertung A23-86 [1]). Damit liegen für die vorliegende Bewertung insgesamt keine geeigneten Daten für diesen Endpunkt vor.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Hand-Fuß-Syndrom ^c	Gastrointestinale Toxizität ^d	Neutropenie ^e	Weitere spezifische UEs ^b
EVER-132-002	N	N	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ^g	H ^g	H ^h	– ⁱ	H ^{f, g}	H ^g	H ^g	– ^j
TROPiCS-02	N	N	H ^{f, g, k}	H ^{f, g, k}	H ^{f, g, k}	H ^g	H ^g	H ^h	– ⁱ	H ^{f, g}	H ^g	H ^g	– ^j

a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
c. operationalisiert als palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT, UEs)
d. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
e. operationalisiert als eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)
f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung
h. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch
i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Dossierbewertung A23-86 [1] und Abschnitt 2.3.1 des vorliegenden Addendums
j. Daten zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) sind für die Studie TROPiCS-02 vorhanden (siehe Dossierbewertung A23-86 [1]); für die Studie EVER-132-002 hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt; eine spezifische UE-Auswahl auf Basis metaanalytisch zusammengefasster Ergebnisse ist daher nicht möglich (siehe Abschnitt 2.3.1)
k. hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 10 %)

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

Im Rahmen der Dossierbewertung A23-86 [1] wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller Endpunkte der Studie TROPiCS-02, ausgenommen Endpunkt Gesamtüberleben, als hoch eingestuft. Für den Endpunkt PRO-CTCAE lagen keine geeigneten Daten vor.

Für die RCT EVER-132-002 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte zur Morbidität (Symptomatik [EORTC QLQ-C30] und Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils aufgrund unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen und fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung in den Studienarmen jeweils als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen ist das Verzerrungspotenzial darüber hinaus aufgrund einer fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung erhöht. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch bewertet. Da für den Endpunkt PRO-CTCAE und zu spezifischen UEs keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.1), entfällt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

2.3.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Sacituzumab govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier sowie die im Stellungnahmeverfahren und im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Forest Plots zu den eigenen Metaanalysen befinden sich im Anhang B. Für die Studie EVER-132-002 sind Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen im Anhang C dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde vom pU nicht vorgelegt. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind im Anhang D dargestellt. Für die Studie TROPiCS-02 erfolgte eine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven sowie der Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs bereits in der Dossierbewertung A23-86 [1].

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
TROPiCS-02	205	14,4 [12,8; 16,0] 165 (80,5)	213	11,2 [10,1; 12,8] 176 (82,6)	0,85 [0,69; 1,05]; 0,136 ^b
EVER-132-002	160	21,1 [18,0; n. b.] 64 (40,0)	155	15,3 [13,2; 18,4] 85 (54,8)	0,64 [0,46; 0,88]; 0,006 ^c
Gesamt	365	16,2 [14,7; 19,1] 229 (62,7)	368	12,8 [11,6; 14,9] 261 (70,9)	0,77 [0,64; 0,92]; < 0,001 ^d
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^e					
Fatigue					
TROPiCS-02	172	2,1 [1,6; 2,8] 121 (70,3)	162	1,3 [1,0; 1,8] 124 (76,5)	0,67 [0,52; 0,87]; 0,002 ^b
EVER-132-002	155	1,9 [1,5; 3,0] 99 (63,9)	147	1,7 [1,5; 2,6] 101 (68,7)	0,87 [0,65; 1,15]; 0,300 ^c
Gesamt	327	2,0 [1,6; 2,8] 220 (67,3)	309	1,5 [1,4; 1,9] 225 (72,8)	0,75 [0,63; 0,91]; 0,002 ^d
Übelkeit und Erbrechen					
TROPiCS-02	173	2,4 [1,6; 3,9] 106 (61,3)	165	4,6 [2,9; 9,5] 77 (46,7)	1,26 [0,93; 1,69]; 0,127 ^b
EVER-132-002	154	2,0 [1,5; 2,8] 110 (71,4)	149	5,5 [2,8; n. b.] 68 (45,6)	1,63 [1,20; 2,23]; 0,002 ^c
Gesamt	327	2,1 [1,7; 2,8] 216 (66,1)	314	5,5 [3,5; 7,2] 145 (46,2)	1,44 [1,17; 1,78]; 0,002 ^d

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
Schmerzen					
TROPiCS-02	169	3,8 [2,8; 6,1] 95 (56,2)	159	3,2 [2,2; 4,3] 90 (56,6)	0,83 [0,62; 1,12]; 0,212 ^b
EVER-132-002	154	5,6 [3,3; 7,7] 79 (51,3)	145	2,9 [2,3; 4,1] 88 (60,7)	0,67 [0,49; 0,92]; 0,010 ^c
Gesamt	323	4,8 [3,5; 6,1] 174 (53,1)	304	3,0 [2,7; 3,9] 178 (58,8)	0,75 [0,61; 0,93]; 0,020 ^d
Dyspnoe					
TROPiCS-02	170	k. A. ^f 80 (47,1)	161	3,9 [2,4; 7,5] 84 (52,2)	k. A. ^f
EVER-132-002	152	23,3 [6,1; n. b.] 59 (38,8)	148	5,6 [3,9; 11,2] 66 (44,6)	0,71 [0,50; 1,02]; 0,060 ^c
Gesamt	322	7,2 [5,8; 18,2] 139 (43,2)	309	4,5 [3,1; 6,9] 150 (48,5)	0,67 [0,53; 0,85]; < 0,001 ^d
Schlaflosigkeit					
TROPiCS-02	160	8,7 [6,0; 18,9] 68 (42,5)	150	3,6 [2,3; n. b.] 69 (46,0)	0,67 [0,48; 0,95]; 0,021 ^b
EVER-132-002	150	7,4 [4,2; 11,0] 69 (46,0)	144	5,6 [4,3; n. b.] 59 (41,0)	1,00 [0,70; 1,42]; 1,000 ^c
Gesamt	310	7,7 [5,9; 12,5] 137 (44,2)	294	5,3 [3,6; 8,3] 128 (43,5)	0,81 [0,64; 1,03]; 0,200 ^d
Appetitverlust					
TROPiCS-02	167	3,3 [1,7; 5,9] 97 (58,1)	156	3,7 [2,3; 5,4] 78 (50,0)	1,08 [0,79; 1,46]; 0,633 ^b
EVER-132-002	151	2,9 [2,0; 4,2] 95 (62,9)	148	4,2 [2,7; n. b.] 71 (48,0)	1,17 [0,86; 1,60]; 0,300 ^c
Gesamt	318	3,0 [2,2; 4,2] 192 (60,4)	304	4,1 [2,8; 5,4] 149 (49,0)	1,12 [0,90; 1,39]; 0,600 ^d

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Studie	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
Verstopfung					
TROPiCS-02	170	5,4 [3,2; 9,1] 83 (48,8)	158	4,8 [3,2; 8,2] 70 (44,3)	1,01 [0,73; 1,40]; 0,942 ^b
EVER-132-002	153	7,0 [4,2; n. b.] 64 (41,8)	146	8,5 [4,4; n. b.] 51 (34,9)	1,08 [0,73; 1,58]; 0,700 ^c
Gesamt	323	7,0 [4,2; 11,2] 147 (45,5)	304	5,7 [4,2; n. b.] 121 (39,8)	1,04 [0,82; 1,33]; 0,100 ^d
Diarrhö					
TROPiCS-02	172	2,0 [1,6; 3,4] 104 (60,5)	164	8,2 [5,8; n. b.] 55 (33,5)	2,41 [1,72; 3,37]; < 0,001 ^b
EVER-132-002	154	2,9 [1,9; 4,8] 95 (61,7)	149	9,6 [5,8; n. b.] 45 (30,2)	2,23 [1,55; 3,20]; < 0,001 ^c
Gesamt	326	2,5 [1,8; 3,6] 199 (61,0)	313	9,6 [5,9; n. e.] 100 (31,9)	2,29 [1,79; 2,92]; < 0,001 ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^g					
TROPiCS-02	168	11,8 [6,9; n. b.] 63 (37,5)	162	7,0 [4,6; 12,7] 64 (39,5)	0,72 [0,51; 1,03]; 0,073 ^b
EVER-132-002	155	k. A. 49 (31,6)	149	k. A. 54 (36,2)	0,68 [0,46; 1,01]; 0,050 ^h
Gesamt	323	12,3 [8,5; n. b.] 112 (34,7)	311	6,9 [5,3; 12,7] 118 (37,9)	0,71 [0,54; 0,92]; 0,010 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterungⁱ					
globaler Gesundheitsstatus					
TROPiCS-02	173	4,9 [3,0; 6,7] 95 (54,9)	164	2,6 [2,0; 3,5] 103 (62,8)	0,66 [0,50; 0,88]; 0,004 ^b
EVER-132-002	154	3,8 [2,8; 4,7] 89 (57,8)	147	2,8 [2,1; 4,1] 86 (58,5)	0,87 [0,64; 1,18]; 0,400 ^c
Gesamt	327	4,1 [3,2; 5,0] 184 (56,3)	311	2,8 [2,2; 3,5] 189 (60,8)	0,76 [0,62; 0,93]; 0,020 ^d

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
körperliche Funktion					
TROPiCS-02	174	5,6 [3,1; 8,3] 88 (50,6)	164	3,4 [2,2; 4,6] 87 (53,0)	0,72 [0,53; 0,97]; 0,029 ^b
EVER-132-002	154	4,5 [2,9; 9,9] 79 (51,3)	149	2,8 [2,1; 4,2] 91 (61,1)	0,64 [0,47; 0,88]; 0,005 ^c
Gesamt	328	5,6 [3,5; 8,4] 167 (50,9)	313	3,0 [2,6; 3,9] 178 (56,9)	0,68 [0,55; 0,84]; 0,001 ^d
Rollenfunktion					
TROPiCS-02	171	2,8 [1,7; 4,3] 111 (64,9)	159	2,2 [1,5; 2,9] 102 (64,2)	0,77 [0,58; 1,01]; 0,055 ^b
EVER-132-002	152	4,1 [2,8; 6,9] 83 (54,6)	149	2,7 [1,7; 3,5] 94 (63,1)	0,73 [0,54; 0,99]; 0,040 ^c
Gesamt	323	3,0 [2,6; 4,4] 194 (60,1)	308	2,5 [1,8; 2,8] 196 (63,6)	0,76 [0,62; 0,93]; 0,005 ^d
emotionale Funktion					
TROPiCS-02	169	k. A. ^j 62 (36,7)	164	4,5 [3,4; 9,5] 75 (45,7)	k. A. ^j
EVER-132-002	154	9,9 [4,1; n. b.] 61 (39,6)	149	5,3 [6,1; n. b.] 64 (43,0)	0,75 [0,52; 1,08]; 0,100 ^c
Gesamt	323	11,1 [7,2; n. b.] 123 (38,1)	313	4,7 [4,2; 7,2] 139 (44,4)	0,69 [0,54; 0,89]; 0,010 ^d
kognitive Funktion					
TROPiCS-02	174	5,2 [3,0; 11,1] 86 (49,4)	164	k. A. ^k 68 (41,5)	k. A. ^k
EVER-132-002	155	3,8 [2,8; 4,7] 88 (56,8)	148	2,7 [1,7; 2,9] 95 (64,2)	0,63 [0,47; 0,85]; 0,002 ^c
Gesamt	329	4,0 [3,2; 5,6] 174 (52,9)	312	3,2 [2,8; 4,2] 163 (52,2)	0,80 [0,64; 0,99]; < 0,001 ^d

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
soziale Funktion					
TROPiCS-02	170	2,4 [1,7; 4,3] 101 (59,4)	157	3,5 [2,6; 4,3] 88 (56,1)	0,99 [0,74; 1,33]; 0,958 ^b
EVER-132-002	152	4,2 [2,9; 7,2] 87 (57,2)	146	3,0 [2,1; 4,4] 82 (56,2)	0,78 [0,57; 1,06]; 0,100 ^c
Gesamt	322	3,5 [2,7; 4,3] 188 (58,4)	303	3,1 [2,7; 4,2] 170 (56,1)	0,90 [0,73; 1,11]; 0,400 ^d
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
TROPiCS-02	201	0,1 [0,1; 0,1] 201 (100,0)	194	0,2 [0,1; 0,2] 185 (95,4)	–
EVER-132-002	160	k. A. 160 (100,0)	155	k. A. 155 (100,0)	–
SUEs					
TROPiCS-02	201	n. e. [17,9; n. b.] 55 (27,4)	194	n. e. 34 (17,5)	1,42 [0,93; 2,19]; 0,107 ^b
EVER-132-002	160	n. e. [12,8; n. b.] ^l 36 (22,5)	155	n. e. ^l 31 (20,0)	0,95 [0,59; 1,55]; 0,846 ^{c, l}
Gesamt	361	n. e. [17,9; n. b.] 91 (25,2)	349	n. e. 65 (18,6)	1,20 [0,87; 1,66]; 0,400 ^d
schwere UEs ^m					
TROPiCS-02	201	0,8 [0,7; 1,0] 151 (75,1)	194	2,4 [1,1; 3,7] 110 (56,7)	1,49 [1,17; 1,91]; 0,002 ^b
EVER-132-002	160	0,7 [0,5; 0,8] ^l 131 (81,9)	155	0,7 [0,5; 1,2] ^l 109 (70,3)	1,08 [0,83; 1,39]; 0,565 ^{c, l}
Gesamt	361	0,7 [0,6; 0,9] 282 (78,1)	349	1,2 [0,8; 2,0] 219 (62,8)	1,29 [1,08; 1,53]; < 0,001 ^d

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
Abbruch wegen UEs					
TROPiCS-02	201	n. e. 14 (7,0)	194	n. e. 6 (3,1)	1,70 [0,64; 4,53]; 0,282 ^b
EVER-132-002	160	n. e. ^l 5 (3,1)	155	n. e. ^l 5 (3,2)	0,78 [0,22; 2,77]; 0,703 ^{c,l}
Gesamt	361	n. e. 19 (5,3)	349	n. e. 11 (3,2)	1,26 [0,60; 2,68]; 0,300 ^d
PRO-CTCAE					
TROPiCS-02	keine geeigneten Daten ⁿ				
EVER-132-002	keine geeigneten Daten ⁿ				
Hand-Fuß-Syndrom ^o					
TROPiCS-02	201	n. e. 4 (2,0)	194	n. e. 14 (7,2)	0,19 [0,05; 0,65]; 0,003 ^b
EVER-132-002	159	n. e. 2 (1,3)	156	n. e. 4 (2,6)	0,45 [0,08; 2,49]; 0,350 ^c
Gesamt					0,25 [0,09; 0,69]; 0,008 ^p
gastrointestinale Toxizität ^q					
TROPiCS-02	201	n. e. 31 (15,4)	194	n. e. 11 (5,7)	2,63 [1,32; 5,24]; 0,004 ^b
EVER-132-002	159	n. e. 19 (11,9)	156	n. e. 5 (3,2)	3,25 [1,20; 8,82]; 0,015 ^c
Gesamt					2,81 [1,60; 4,96]; < 0,001 ^p
Neutropenie ^r					
TROPiCS-02	201	1,6 [1,0; 4,6] 111 (55,2)	194	9,6 [4,3; n. b.] 77 (39,7)	1,55 [1,15; 2,08]; 0,003 ^b
EVER-132-002	159	0,9 [0,7; 1,1] 112 (70,4)	156	1,1 [0,6; 1,9] 99 (63,5)	1,05 [0,80; 1,38]; 0,722 ^c
Gesamt					1,26 [1,03; 1,54]; 0,025 ^p

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		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 (%)	
weitere spezifische UEs					
TROPiCS-02		keine geeigneten Daten ^s			
EVER-132-002		keine geeigneten Daten ^s			
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin</p> <p>b. Effekt und KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium (2 vs. 3 oder 4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und endokrin-basierte Therapie im metastasierten Stadium für ≥ 6 Monate (ja vs. nein)</p> <p>c. Effekt und KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium (2 vs. 3 oder 4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie im metastasierten Stadium (ja vs. nein)</p> <p>d. IPD-Metaanalyse: Effekt und KI aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium (2 vs. 3 oder 4), viszerale Metastasen (ja vs. nein), Behandlung und Studie gehen als Kovariate in das Modell ein</p> <p>e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. Zwischen dem Datenschnitt vom 01.07.2022 und dem Datenschnitt vom 01.12.2022 ist bei 2 weiteren Personen ein Ereignis aufgetreten. Effektschätzung [95 %-KI] liegt für den Datenschnitt vom 01.12.2022 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 01.07.2022 betrug das Hazard Ratio 0,66 (95 %-KI: [0,48; 0,90]).</p> <p>g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>h. Effekt und KI aus unstratifizierter Cox-Regression; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>i. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>j. Zwischen dem Datenschnitt vom 01.07.2022 und dem Datenschnitt vom 01.12.2022 ist bei 1 weiteren Person ein Ereignis aufgetreten. Effektschätzung [95 %-KI] liegt für den Datenschnitt vom 01.12.2022 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 01.07.2022 betrug das Hazard Ratio 0,65 (95 %-KI: [0,46; 0,91]).</p> <p>k. Zwischen dem Datenschnitt vom 01.07.2022 und dem Datenschnitt vom 01.12.2022 ist bei 1 weiteren Person ein Ereignis aufgetreten. Effektschätzung [95 %-KI] liegt für den Datenschnitt vom 01.12.2022 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 01.07.2022 betrug das Hazard Ratio 1,02 (95 %-KI: [0,74; 1,41]).</p> <p>l. Angaben beziehen sich auf die Safety-Population, die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die (mindestens) 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (159 vs. 156 Patientinnen und Patienten)</p> <p>m. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		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 (%)	
<p>n. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Dossierbewertung A23-86 [1] und Abschnitt 2.3.1 des vorliegenden Addendums</p> <p>o. operationalisiert als palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs)</p> <p>p. Metaanalyse: Modell mit festem Effekt; inverse Varianz-Methode</p> <p>q. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)</p> <p>r. operationalisiert als eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)</p> <p>s. keine geeigneten Daten vorhanden; eine spezifische UE-Auswahl auf Basis metaanalytisch zusammengefasster Ergebnisse ist nicht möglich (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1).</p> <p>CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten;</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht;</p> <p>PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der Metaanalyse können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Beleg für und für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aufgrund des jeweils hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

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

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Fatigue und Schmerzen

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

Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen allerdings nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

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

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

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

SUEs und Abbruch wegen UEs

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

PRO-CTCAE

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

Spezifische UEs

Hand-Fuß-Syndrom (UEs)

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gastrointestinale Toxizität (schwere UEs) und Neutropenie (schwere UEs)

Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität und Neutropenie (jeweils schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Analog zur Dossierbewertung A23-86 [1] werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da die relevanten Teilpopulationen der beiden Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 insgesamt lediglich 7 Männer umfassen.

Der pU hat für die im Stellungnahmeverfahren sowie im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereichten Auswertungen auf Basis der IPD-Metaanalyse der 2 für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen der jeweiligen Studien keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

2.4 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 [25].

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

2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

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

Symptomatik

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe und Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Dieser Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	14,4–21,1 vs. 11,2–15,3 ^d HR: 0,77 [0,64; 0,92] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	1,9–2,1 vs. 1,3–1,7 ^d HR: 0,75 [0,63; 0,91] p = 0,002	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Übelkeit und Erbrechen	2,0–2,4 vs. 4,6–5,5 ^d HR: 1,44 [1,17; 1,78] HR: 0,69 [0,56; 0,85] ^f p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen	3,8–5,6 vs. 2,9–3,2 ^d HR: 0,75 [0,61; 0,93] p = 0,020	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Dyspnoe	k. A.–23,3 vs. 3,9–5,6 ^d HR: 0,67 [0,53; 0,85] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schlaflosigkeit	7,4–8,7 vs. 3,6–5,6 ^d HR: 0,81 [0,64; 1,03] p = 0,200	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	2,9–3,3 vs. 3,7–4,2 ^d HR: 1,12 [0,90; 1,39] p = 0,600	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Verstopfung	5,4–7,0 vs. 4,8–8,5 ^d HR: 1,04 [0,82; 1,33] p = 0,100	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	2,0–2,9 vs. 8,2–9,6 ^d HR: 2,29 [1,79; 2,92] HR: 0,44 [0,34; 0,56] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	11,8–k. A. vs. k. A.–7,0 ^d HR: 0,71 [0,54; 0,92] p = 0,010	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	3,8–4,9 vs. 2,6–2,8 ^d HR: 0,76 [0,62; 0,93] p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
körperliche Funktion	4,5–5,6 vs. 2,8–3,4 ^d HR: 0,68 [0,55; 0,84] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rollenfunktion	2,8–4,1 vs. 2,2–2,7 ^d HR: 0,76 [0,62; 0,93] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
emotionale Funktion	k. A.–9,9 vs. 4,5–5,3 ^d HR: 0,69 [0,54; 0,89] p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
kognitive Funktion	3,8–5,2 vs. 2,7–k. A. ^d HR: 0,80 [0,64; 0,99] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
soziale Funktion	2,4–4,2 vs. 3,0–3,5 ^d HR: 0,90 [0,73; 1,11] p = 0,400	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. ^d HR: 1,20 [0,87; 1,66] p = 0,400	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,7–0,8 vs. 0,7–2,4 ^d HR: 1,29 [1,08; 1,53] HR: 0,78 [0,65; 0,93] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. ^d HR: 1,26 [0,60; 2,68] p = 0,300	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hand-Fuß-Syndrom (UEs)	n. e. vs. n. e. ^d HR: 0,25 [0,09; 0,69] p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
gastrointestinale Toxizität (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. ^d HR: 2,81 [1,60; 4,96] HR: 0,36 [0,20; 0,63] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Neutropenie (schwere UEs)	0,9–1,6 vs. 1,1–9,6 ^d HR: 1,26 [1,03; 1,54] HR: 0,79 [0,65; 0,97] ^f p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
weitere spezifische UEs	keine geeigneten Daten ^h	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>d. minimale und maximale Mediane der Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Dossierbewertung A23-86 [1] und Abschnitt 2.3.1 des vorliegenden Addendums</p> <p>h. keine geeigneten Daten vorhanden; eine spezifische UE-Auswahl auf Basis metaanalytisch zusammengefasster Ergebnisse ist nicht möglich (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

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

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl mehrere positive als auch mehrere negative Effekte für Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die Effekte

beziehen sich lediglich beim Gesamtüberleben auf den gesamten Beobachtungszeitraum, bei Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen hingegen auf den verkürzten Zeitraum (bis Behandlungsende [zuzüglich 7 bzw. 30 Tage]). Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen ausschließlich positive Effekte in mehreren Endpunkten mit Ausmaß gering oder beträchtlich vor, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Hinweises. In den Kategorien Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen (jeweils nicht schwerwiegend / nicht schwer) zeigt sich jeweils 1 positiver Effekt mit Ausmaß gering oder beträchtlich. Diesen stehen negative Effekte in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen mit Ausmaß gering bis erheblich gegenüber. Zum PRO-CTCAE und zu weiteren spezifischen UEs liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Ergebnisse dieser Endpunkte die positiven Effekte bei dem Endpunkt Gesamtüberleben und den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität infrage stellen.

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

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan aus der Dossierbewertung A23-86: Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Die nachfolgende Tabelle 16 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-86 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 16: Sacituzumab govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
erwachsene Patientinnen und Patienten ^c mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin oder ▪ Eribulin oder ▪ Vinorelbin oder ▪ eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine anthrazyklin- und taxanhaltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommen)^e 	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen^f
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A23-86 sind fett markiert.</p> <p>c. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>d. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine (neo)adjuvante Chemotherapie als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt wird, sofern sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt. ▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben. ▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. ▫ für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt. <p>e. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>f. In die Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Zudem umfassen die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen insgesamt lediglich 7 männliche Patienten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 und auf männliche Patienten übertragen werden können.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-86_sacituzumab-govitecan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gilead Sciences. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1674; Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/986/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Gilead Sciences. Sacituzumab govitecan (Trodelvy); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/986/#dossier>.
4. Gilead Sciences. A Phase 3 Asian study of sacituzumab govitecan (IMMU-132) versus treatment of physician's choice (TPC) in subjects with hormonal receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC) who have failed at least 2 prior chemotherapy regimens; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
5. Gilead Sciences. Asian Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer (MBC) [online]. 2023 [Zugriff: 31.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04639986>.
6. Gilead Sciences. Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in subjects with Hormonal Receptor-Positive (HR+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) who have failed at least two prior chemotherapy regimens; study IMMU-132-09 (TROPiCS-02); Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
7. Gilead Sciences. Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in subjects with Hormonal Receptor-Positive (HR+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) who have failed at least two prior chemotherapy regimens; study IMMU-132-09 (TROPiCS-02); Interim 2 Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
8. Gilead Sciences. Study of Sacituzumab Govitecan-hziy Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer [online]. 2023 [Zugriff: 31.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03901339>.

9. Immunomedics. Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in subjects with Hormonal Receptor-Positive (HR+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) who have failed at least two prior chemotherapy regimens [online]. [Zugriff: 31.08.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004201-33.
10. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncol* 2020; 16(12): 705-715. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0163>.
11. Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40(29): 3365-3376. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01002>.
12. Gilead Sciences. Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Eisai. Halaven 0,44 mg/ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 15.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. medac. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 15.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. medac. Navirel 10 mg/ml Konzentrat [online]. 2023 [Zugriff: 15.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. medac. Gemedac 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacituzumab govitecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/986/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 4.2023. 2023.
19. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.

20. Wörmann B, Aebi S, Balic M et al. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
21. Gennari A, André F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1475-1495.
22. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA et al. Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(9). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju244>.
23. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015; 1(8): 1051-1059. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2639>.
24. Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB et al. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Qual Life Res* 2014; 23(1): 257-269. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0470-1>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Darstellung von Subgruppenergebnissen der Studie EVER-132-002 (in den Subgruppen mit / ohne CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie [Teilpopulation a])

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		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 ^b
EVER-132-002						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	79	21,1 [14,7; n. b.] 28 (35,4)	72	13,2 [10,7; 17,3] 43 (59,7)	0,50 [0,31; 0,81]	0,004
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,74 [0,48; 1,16]	0,189
Gesamt					Interaktion:	0,181 ^c
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^d						
Fatigue						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	75	1,9 [1,5; 4,3] 47 (62,7)	69	1,9 [1,5; 4,2] 45 (65,2)	0,85 [0,57; 1,29]	0,454
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,84 [0,58; 1,23]	0,367
Gesamt					Interaktion:	0,965 ^c
Übelkeit und Erbrechen						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	74	1,9 [1,5; 2,8] 54 (73,0)	70	2,8 [1,5; 5,6] 36 (51,4)	1,24 [0,81; 1,90]	0,315
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2,19 [1,41; 3,40]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,076 ^c

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		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 ^b
Schmerzen						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	74	6,1 [3,0; n. b.] 34 (45,9)	67	2,3 [1,5; 3,4] 43 (64,2)	0,42 [0,27; 0,67]	< 0,001
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,96 [0,63; 1,44]	0,828
Gesamt					Interaktion:	0,008 ^c
Dyspnoe						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	73	23,3 [6,5; n. b.] 26 (35,6)	69	5,6 [2,9; n. b.] 26 (37,7)	0,68 [0,39; 1,18]	0,170
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,74 [0,47; 1,17]	0,201
Gesamt					Interaktion:	0,854 ^c
Schlaflosigkeit						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	74	8,2 [3,0; n. b.] 33 (44,6)	67	5,6 [3,9; n. b.] 23 (34,3)	1,03 [0,60; 1,76]	0,925
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,00 [0,63; 1,59]	0,999
Gesamt					Interaktion:	0,860 ^c
Appetitverlust						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	72	4,1 [2,8; 8,2] 41 (56,9)	69	2,9 [1,7; 5,6] 34 (49,3)	0,84 [0,53; 1,33]	0,447
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,69 [1,11; 2,58]	0,014
Gesamt					Interaktion:	0,027 ^c
Verstopfung						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	75	n. e. [3,3; n. b.] 31 (41,3)	68	6,0 [3,1; n. b.] 22 (32,4)	1,09 [0,63; 1,88]	0,768
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,08 [0,65; 1,77]	0,777
Gesamt					Interaktion:	0,998 ^c

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		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 ^b
Diarrhö						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	75	2,2 [1,6; 4,8] 50 (66,7)	70	5,9 [4,1; n. b.] 21 (30,0)	2,09 [1,25; 3,49]	0,005
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2,21 [1,35; 3,63]	0,002
Gesamt					Interaktion:	0,868 ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^e						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	75	12,3 [8,5; n. b.] 23 (30,7)	70	6,3 [4,6; 9,9] 27 (38,6)	0,49 [0,27; 0,86]	0,013
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,87 [0,51; 1,49]	0,611
Gesamt					Interaktion:	0,202 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^f						
Globaler Gesundheitsstatus						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	75	4,1 [3,0; 5,6] 40 (53,3)	68	2,1 [1,7; 4,1] 39 (57,3)	0,69 [0,44; 1,08]	0,101
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,06 [0,71; 1,59]	0,760
Gesamt					Interaktion:	0,136 ^c
Körperliche Funktion						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	74	5,9 [2,9; n. b.] 36 (48,6)	70	3,9 [2,1; 4,4] 37 (52,9)	0,66 [0,41; 1,05]	0,081
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,65 [0,43; 0,97]	0,036
Gesamt					Interaktion:	0,838 ^c

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		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 ^b
Rollenfunktion						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	74	3,6 [2,2; 5,8] 42 (56,8)	70	1,9 [1,5; 4,1] 44 (62,9)	0,75 [0,49; 1,15]	0,186
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,68 [0,45; 1,04]	0,076
Gesamt					Interaktion:	0,797 ^c
Emotionale Funktion						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	75	n. e. [5,7; n. b.] 27 (36,0)	70	4,2 [2,7; 6,0] 32 (45,7)	0,56 [0,33; 0,94]	0,027
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,00 [0,62; 1,62]	0,995
Gesamt					Interaktion:	0,104 ^c
Kognitive Funktion						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	75	4,0 [2,8; 7,0] 40 (53,3)	70	2,6 [1,5; 3,8] 41 (58,6)	0,59 [0,38; 0,92]	0,019
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,69 [0,47; 1,02]	0,062
Gesamt					Interaktion:	0,716 ^c
Soziale Funktion						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	72	3,9 [2,8; 8,4] 43 (59,7)	68	3,0 [1,6; 4,4] 35 (51,5)	0,74 [0,46; 1,17]	0,192
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,87 [0,58; 1,31]	0,511
Gesamt					Interaktion:	0,733 ^c
Nebenwirkungen						
UEs (ergänzend dargestellt)						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	–	–
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	–	–

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		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 ^b
SUEs						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	79	n. e. [12,8; n. b.] 13 (16,5)	72	n. e. [9,2; n. b.] 17 (23,6)	0,54 [0,26; 1,13]	0,100
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,52 [0,78; 2,96]	0,219
Gesamt					Interaktion:	0,028 ^c
Schwere UEs^g						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	79	0,7 [0,6; 1,0] 63 (79,7)	72	1,1 [0,5; 2,0] 49 (68,1)	1,03 [0,71; 1,51]	0,863
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,15 [0,81; 1,63]	0,422
Gesamt					Interaktion:	0,741 ^c
Abbruch wegen UEs						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	79	n. e. 1 (1,3)	72	n. e. 2 (2,8)	0,36 [0,03; 3,97]	0,402
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,09 [0,24; 4,91]	0,909
Gesamt					Interaktion:	0,298 ^c
Hand-Fuß-Syndrom^h						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	79	n. e. 1 (1,3)	72	n. e. 2 (2,8)	0,45 [0,04; 4,92]	0,499
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt					Interaktion:	k. A.
Gastrointestinale Toxizitätⁱ						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	79	n. e. 7 (8,9)	72	n. e. 3 (4,2)	1,61 [0,40; 6,51]	0,500
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt					Interaktion:	k. A.

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (Studie EVER-132-002) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sacituzumab govitecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		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 ^b
Neutropenie^j						
CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie						
ja	79	0,9 [0,7; 1,6] 54 (68,4)	72	1,2 [0,5; 3,3] 43 (59,7)	1,03 [0,69; 1,54]	0,886
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,06 [0,74; 1,54]	0,741
Gesamt					Interaktion:	0,897 ^c
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin</p> <p>b. Effekt, KI und p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Modell</p> <p>c. Interaktionsterm aus Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten</p> <p>d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>h. operationalisiert als palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom (PT, UEs)</p> <p>i. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)</p> <p>j. operationalisiert als eine vom pU prädefinierte Zusammenstellung der PTs Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)</p> <p>CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>						

Anhang B Forest Plots zu den Endpunkten Hand-Fuß-Syndrom (UEs), gastrointestinale Toxizität (schwere UEs) und Neutropenie (schwere UEs) (eigene Berechnungen)

Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe
Hand-Fuß-Syndrom
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

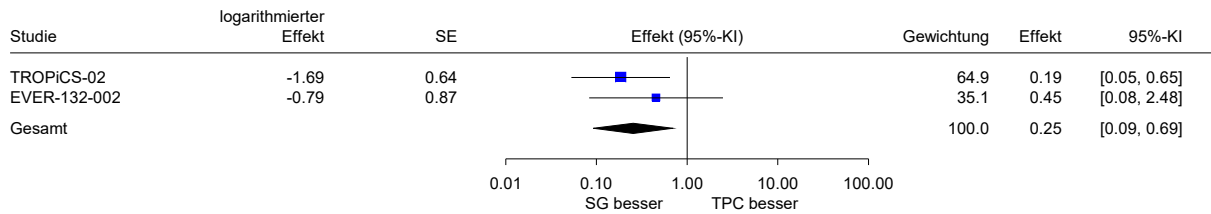


Abbildung 1: Metaanalyse für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 (jeweils Teilpopulation)

Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe
gastrointestinale Toxizität
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

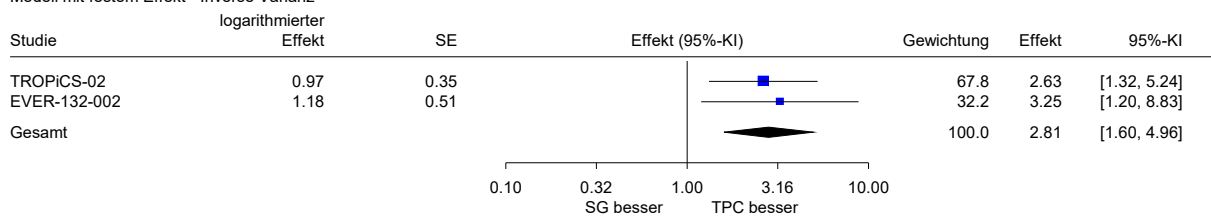


Abbildung 2: Metaanalyse für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität (schwere UEs), Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 (jeweils Teilpopulation)

Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe
Neutropenie
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

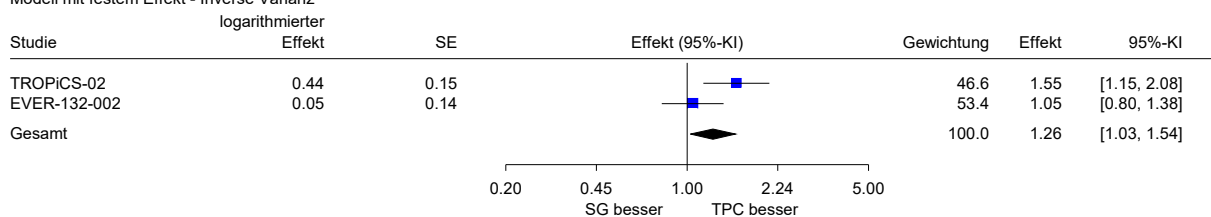


Abbildung 3: Metaanalyse für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs), Studien EVER-132-002 und TROPiCS-02 (jeweils Teilpopulation)

Anhang C Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen der Studie EVER-132-002 (Kaplan-Meier-Kurven)

C.1 Mortalität

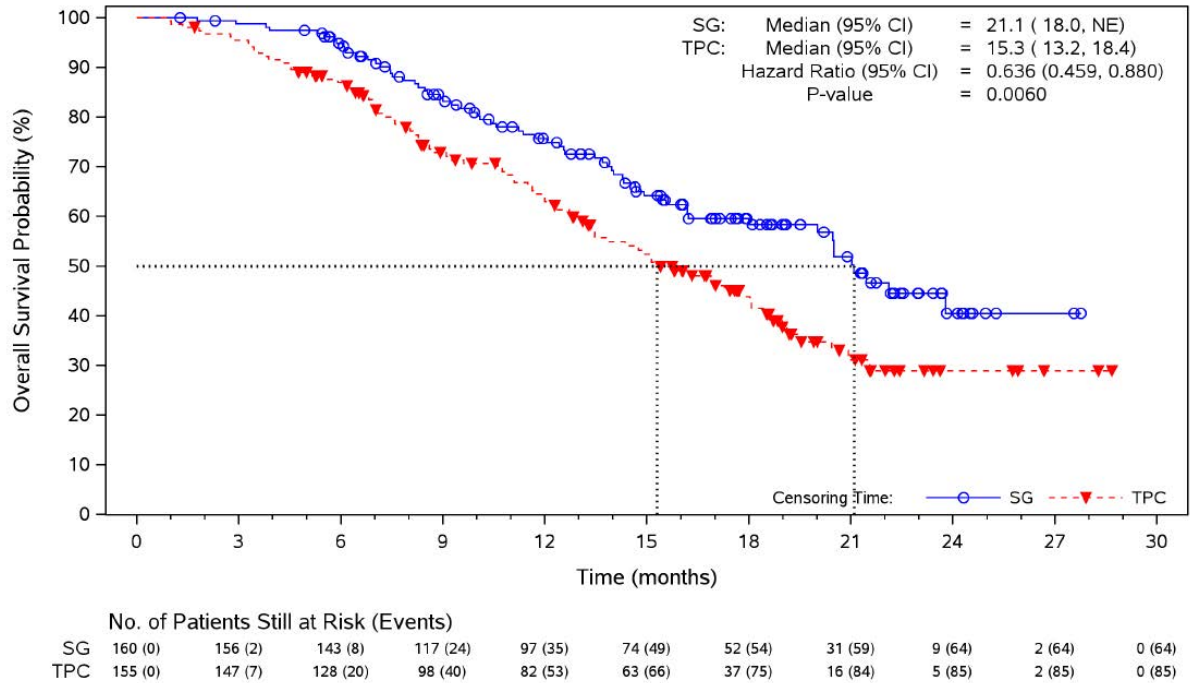


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

C.2 Morbidität

C.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

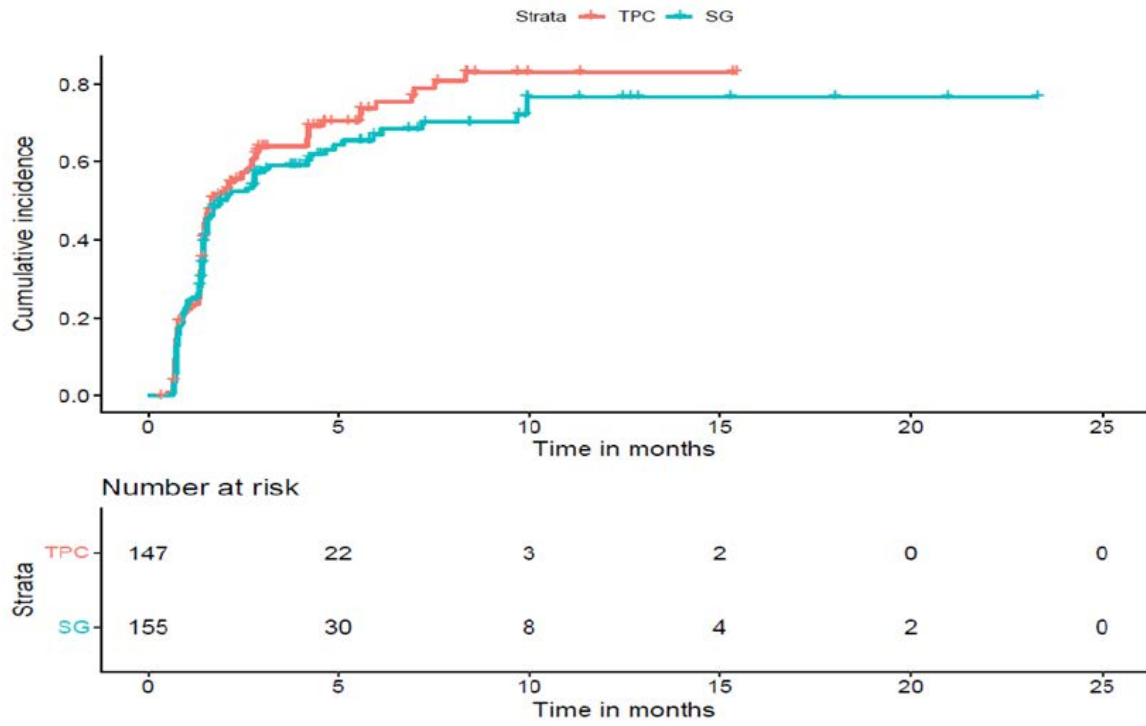


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

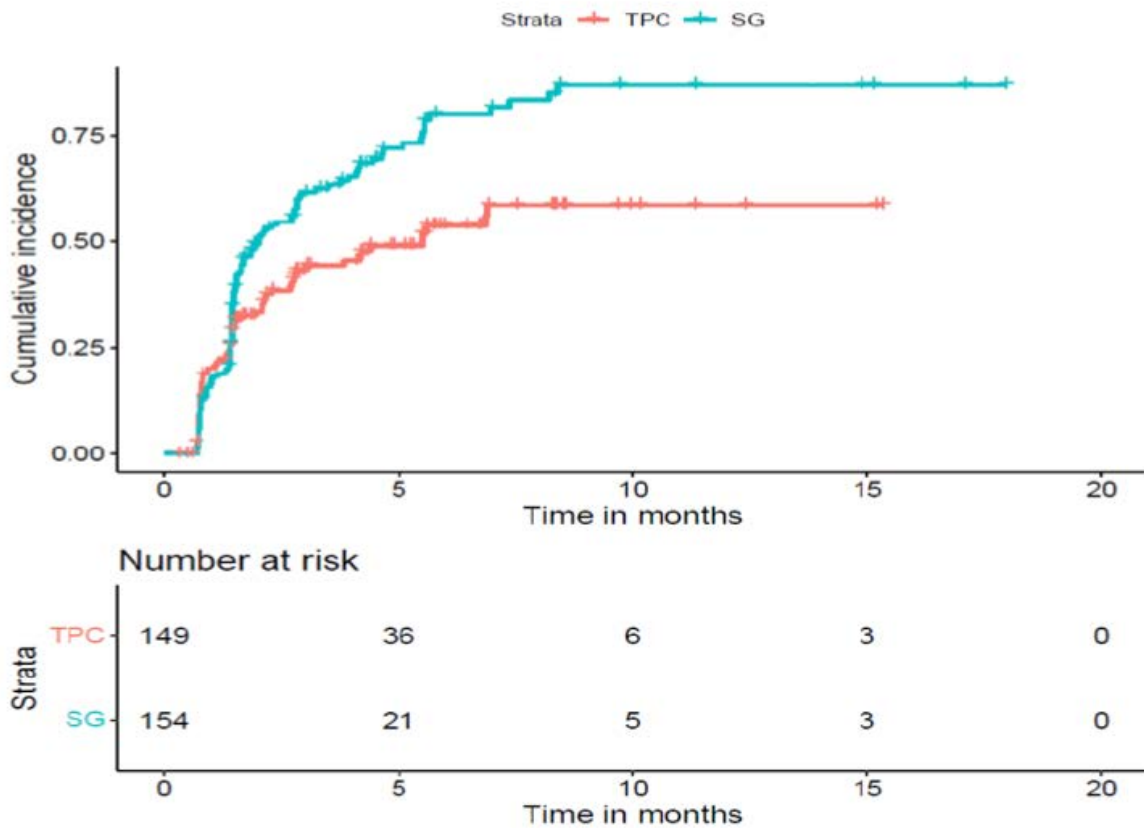


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

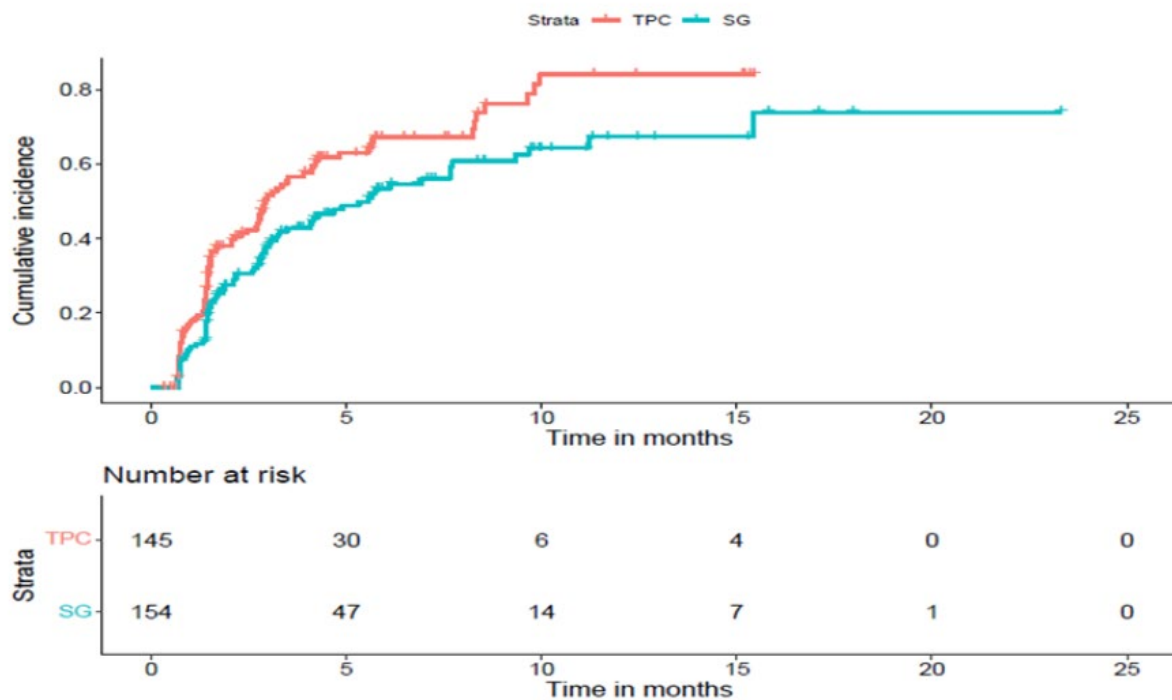


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

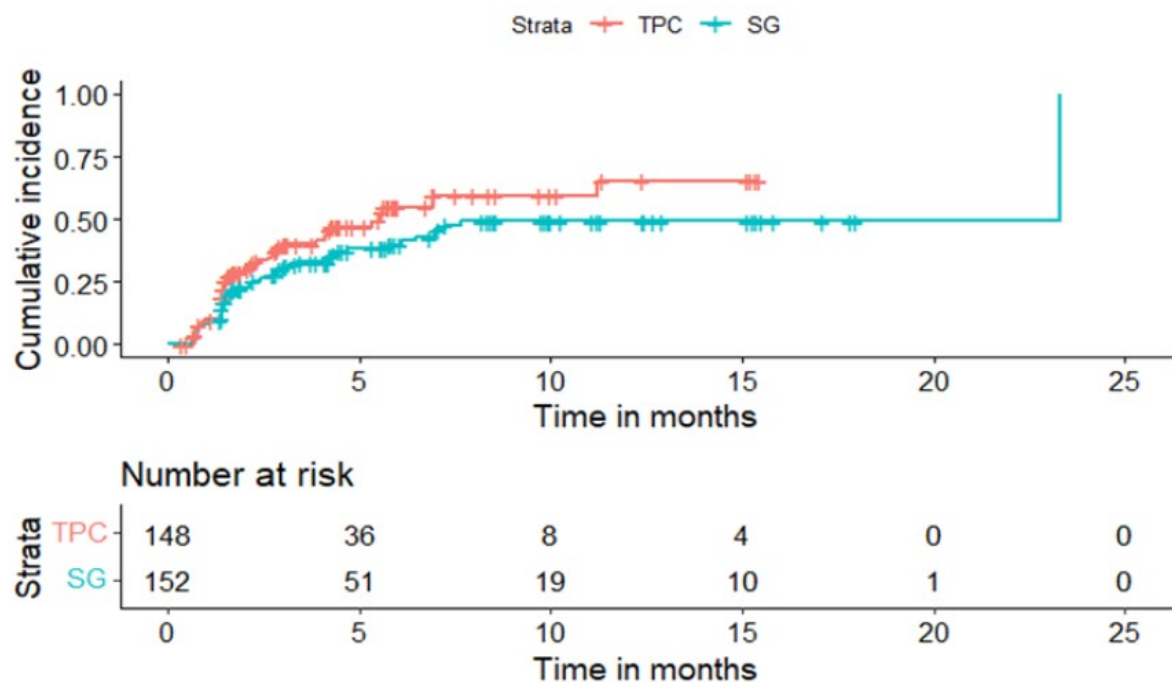


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

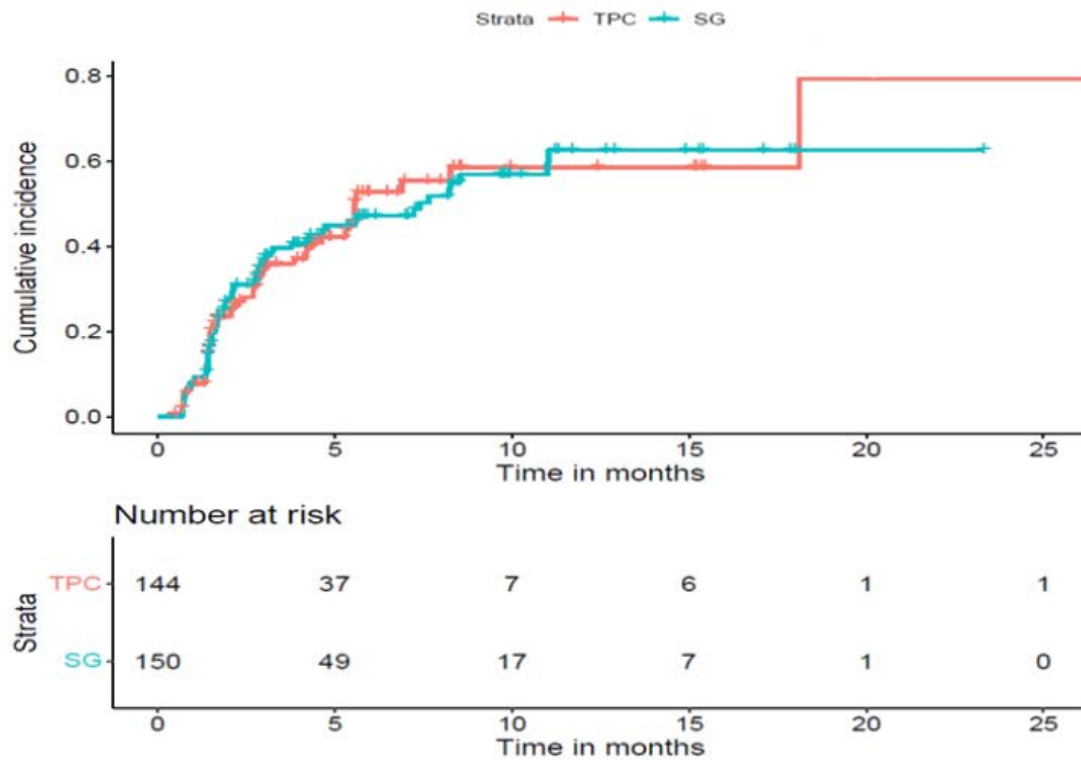


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

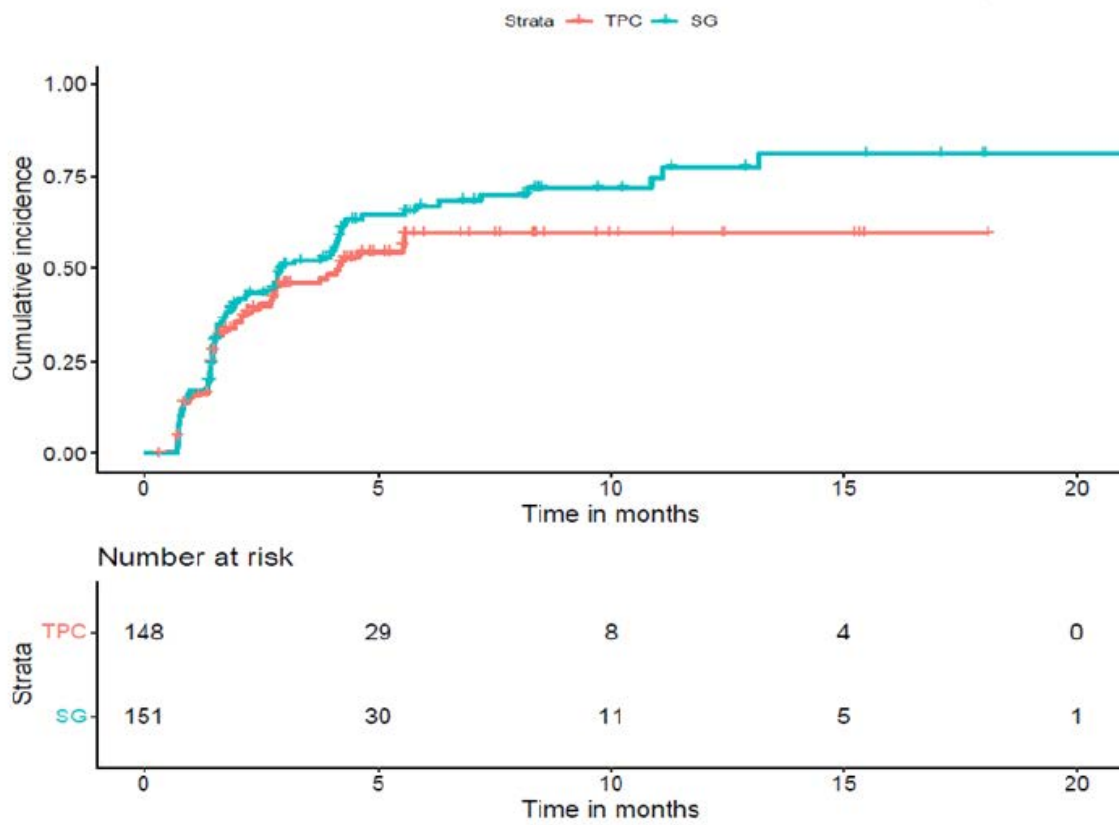


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

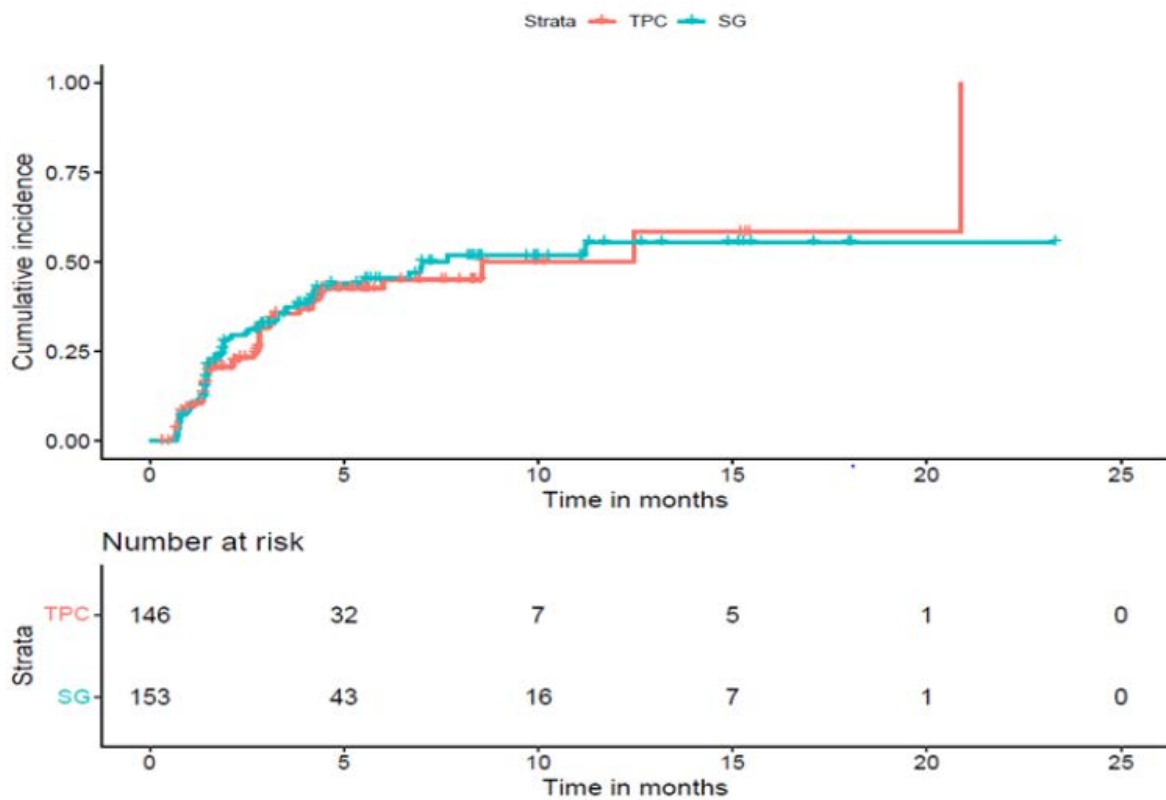


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

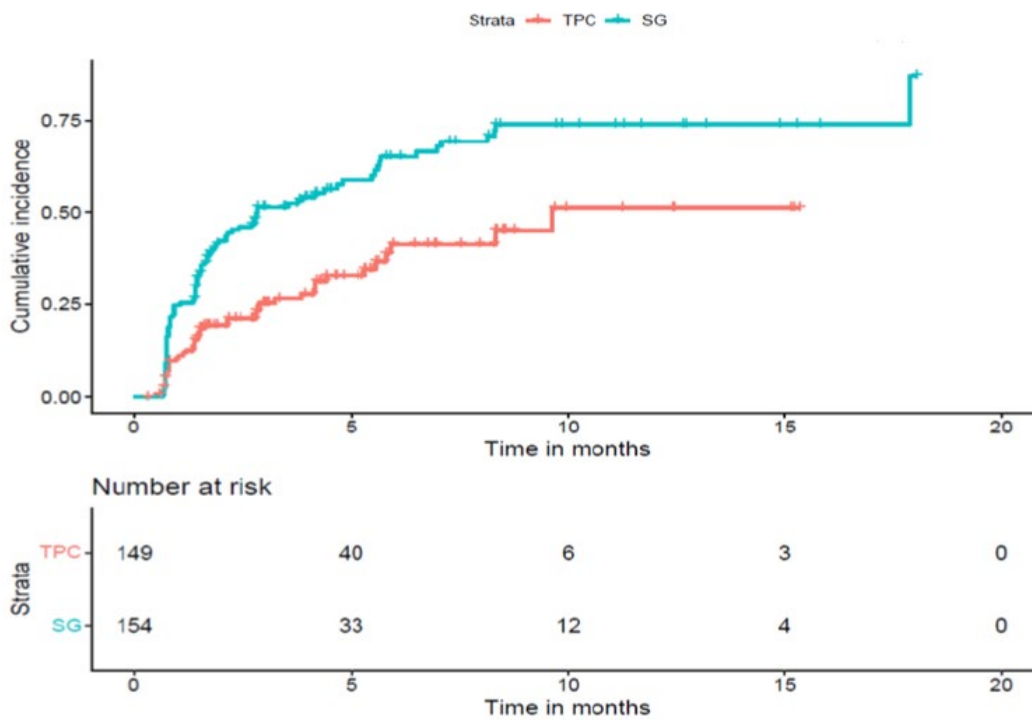


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

C.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

C.3.1 EORTC QLQ-C30

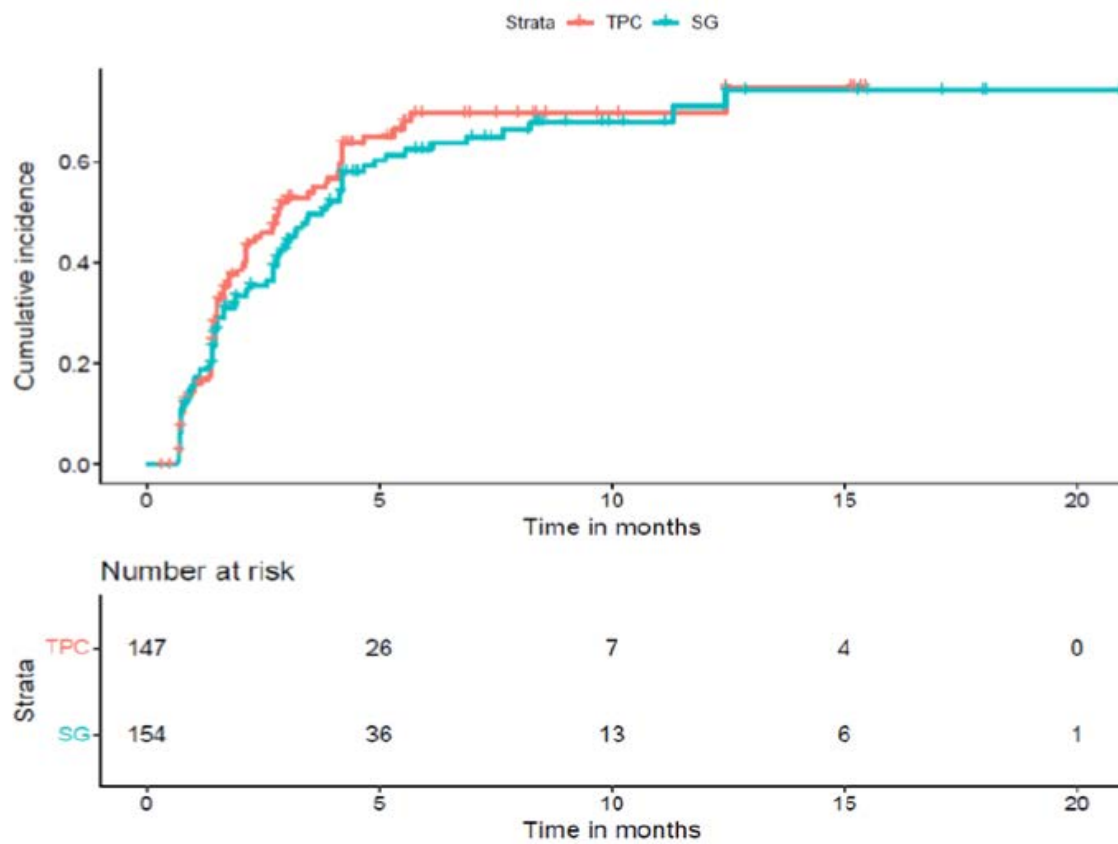


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

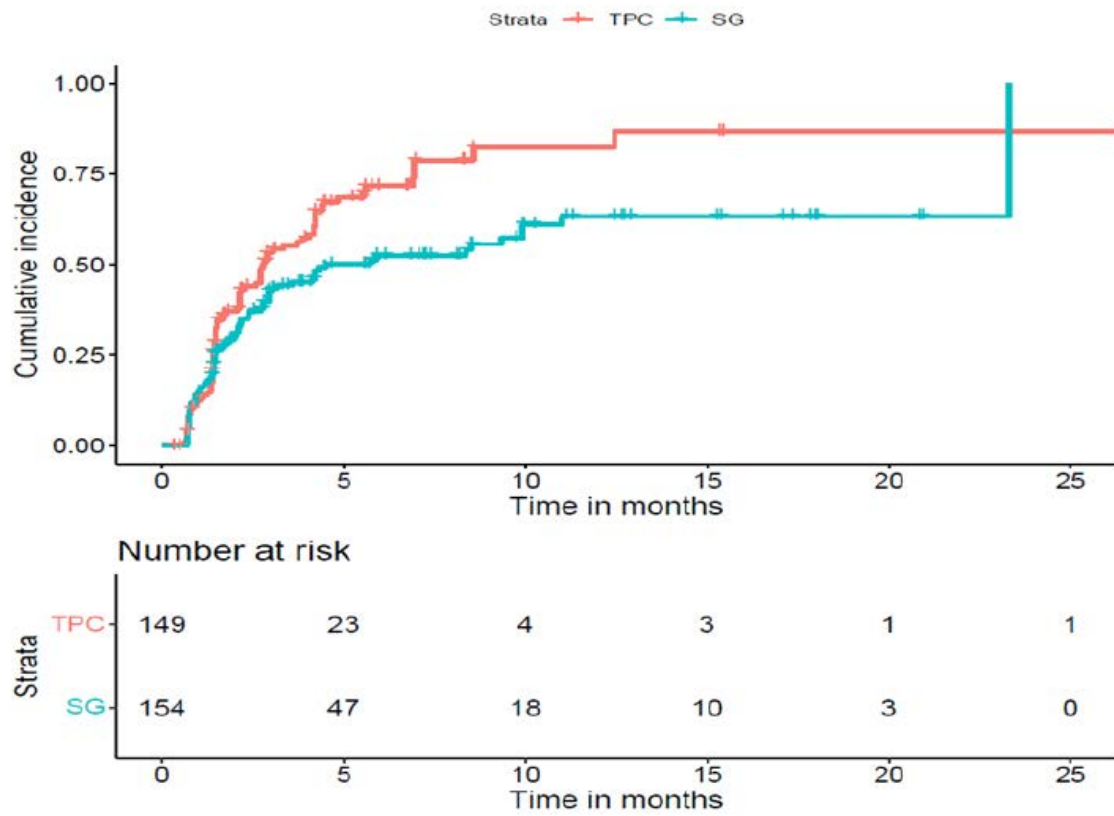


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

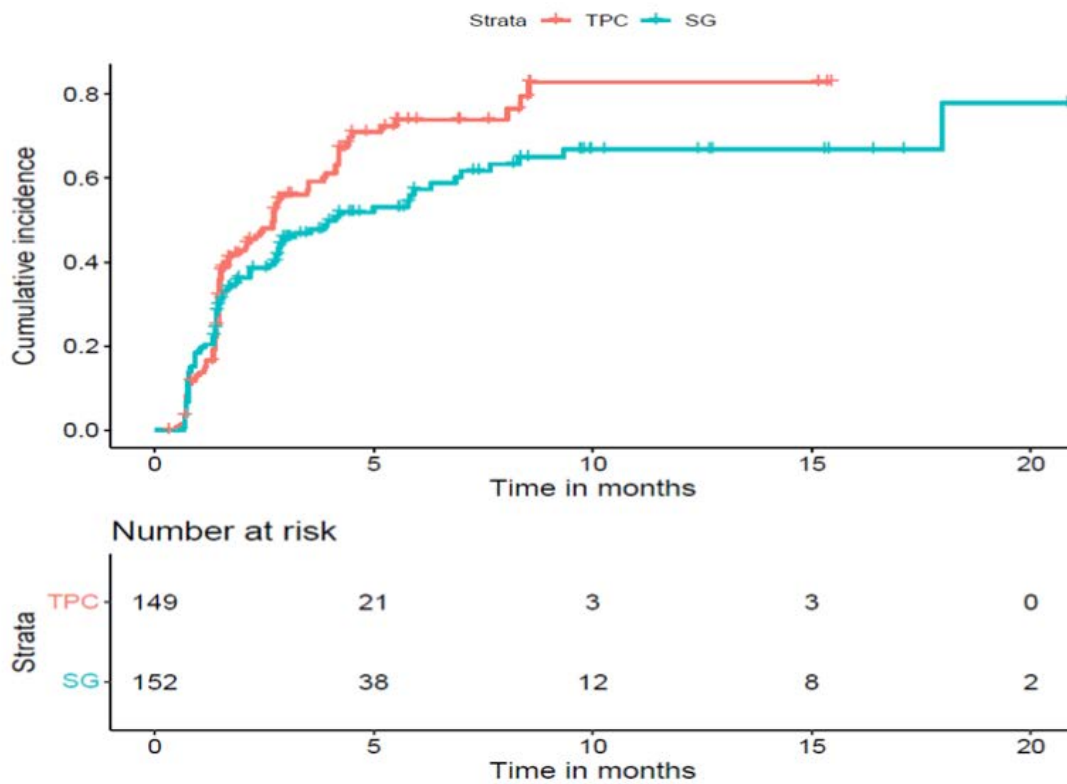


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

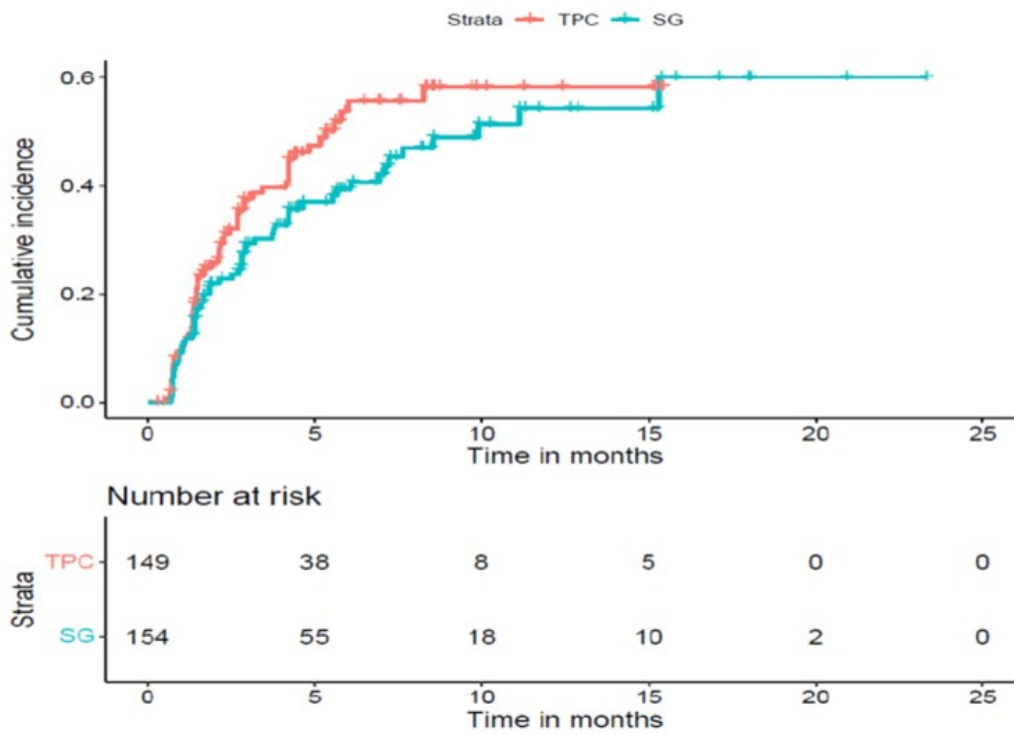


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

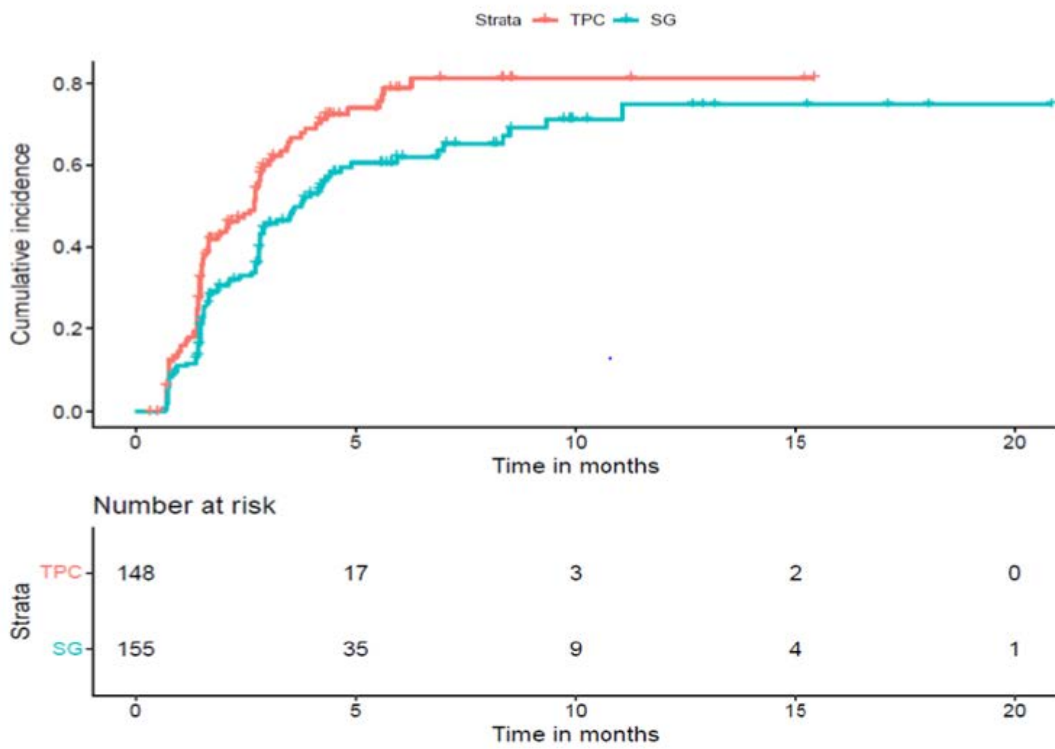


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

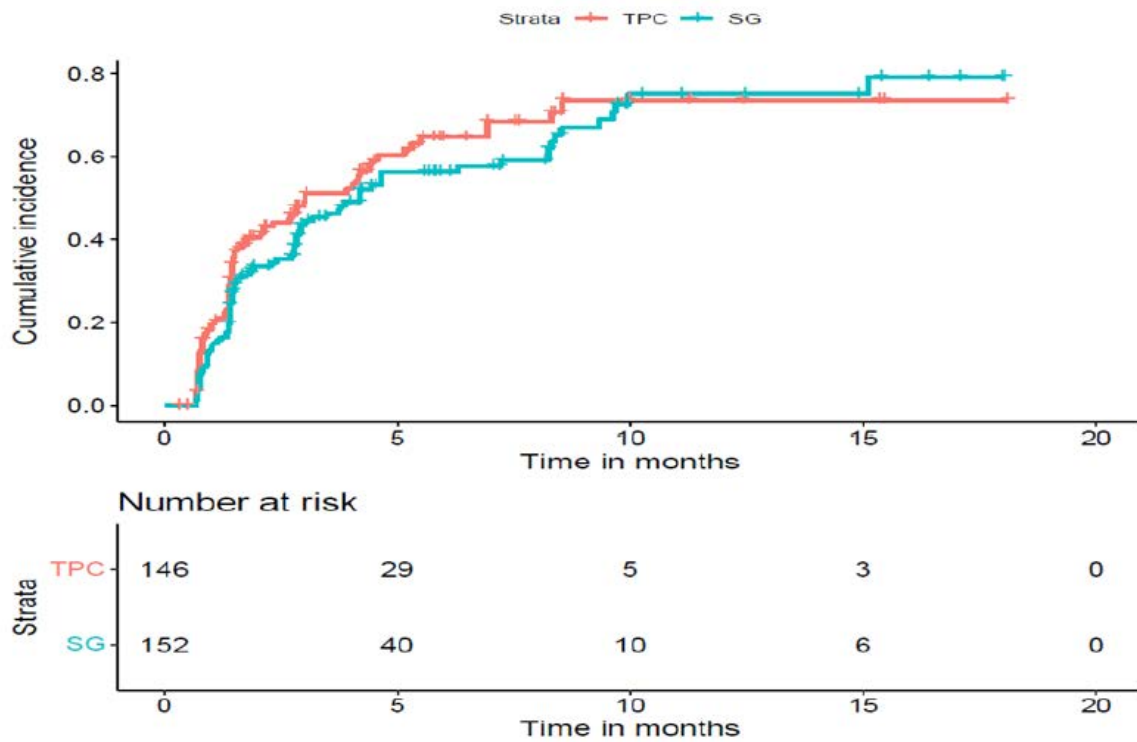


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

C.4 Nebenwirkungen

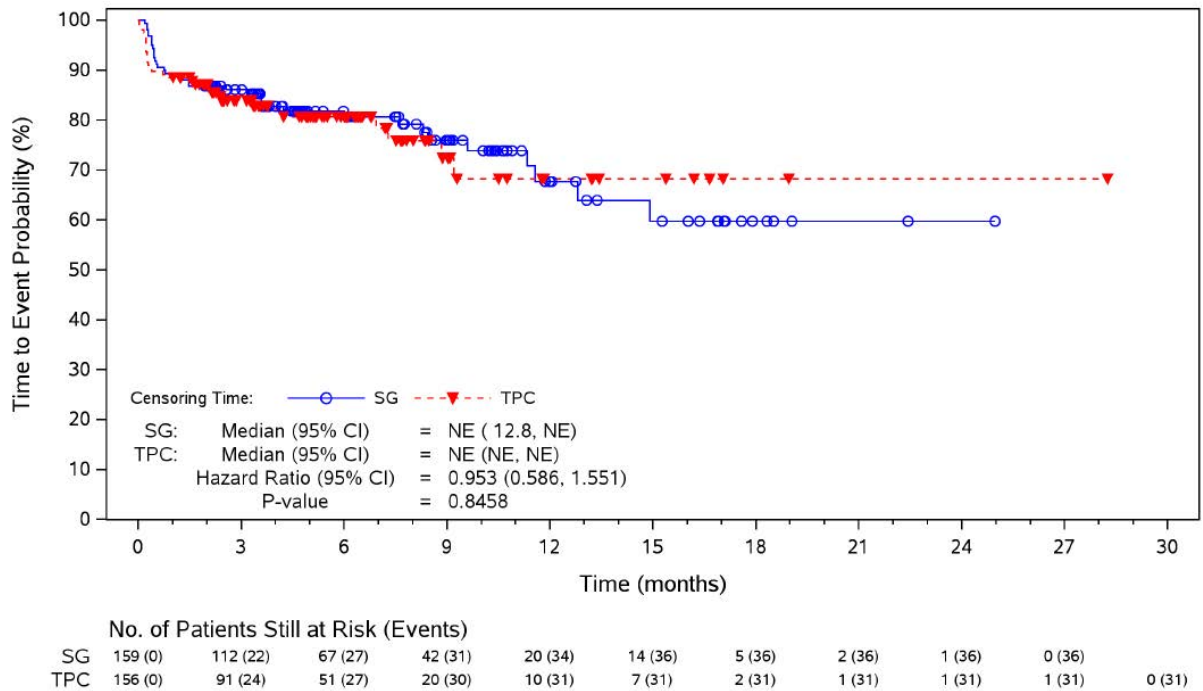


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

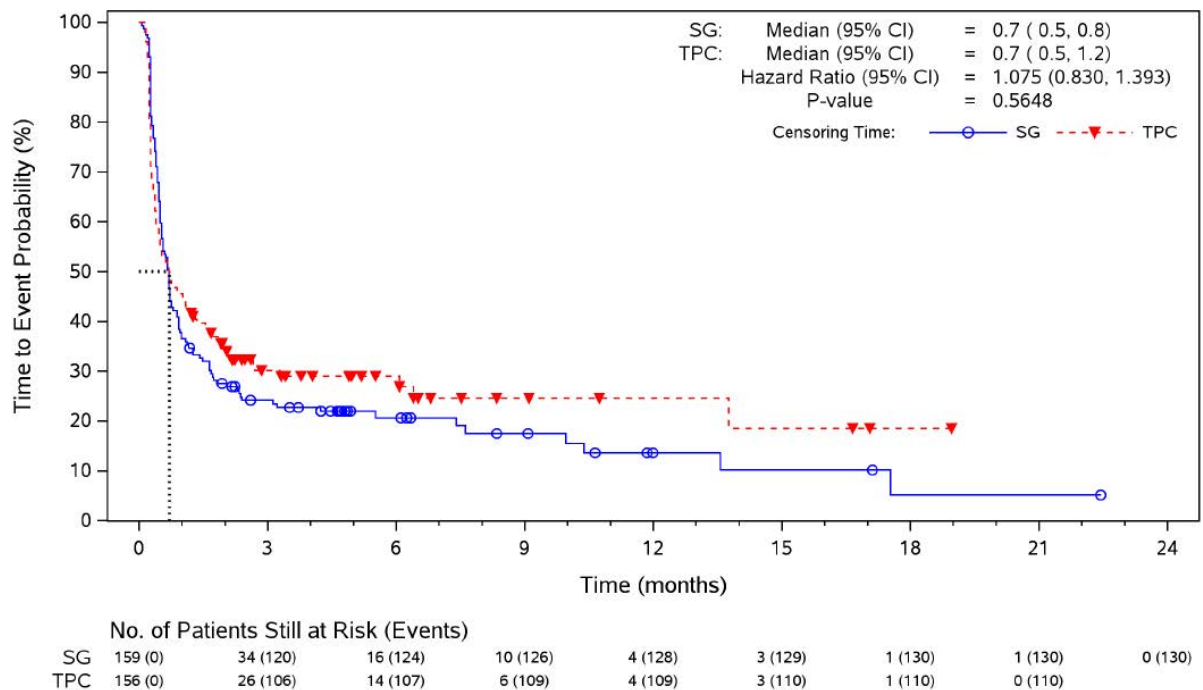


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

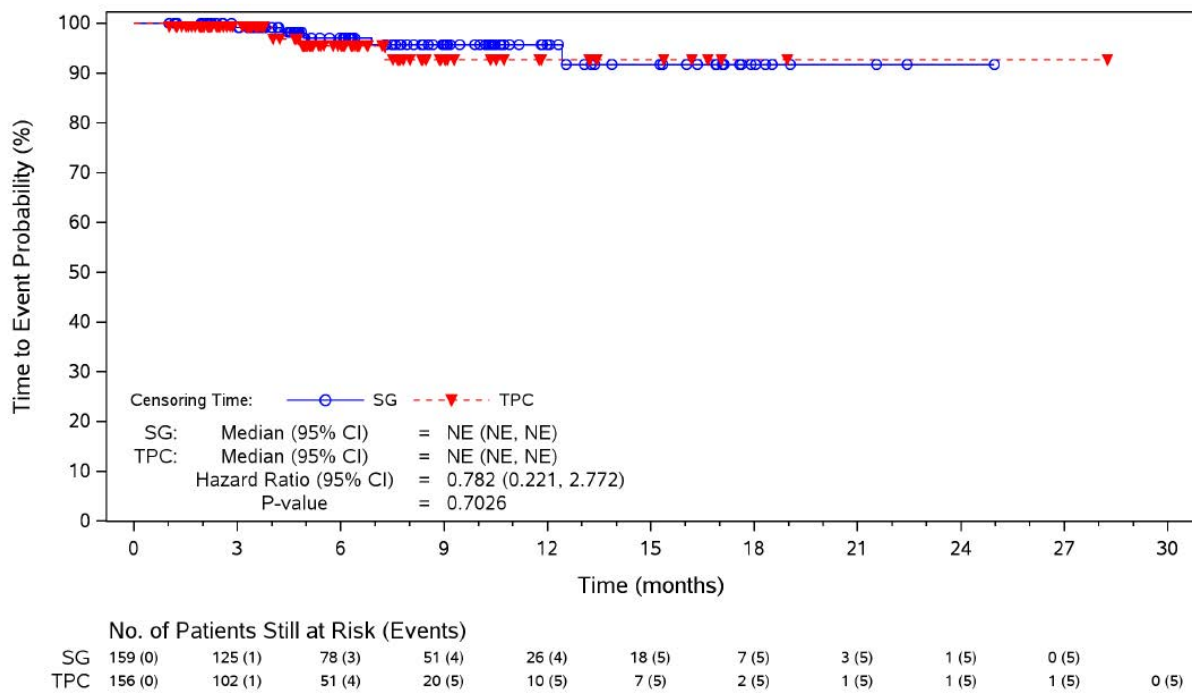


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

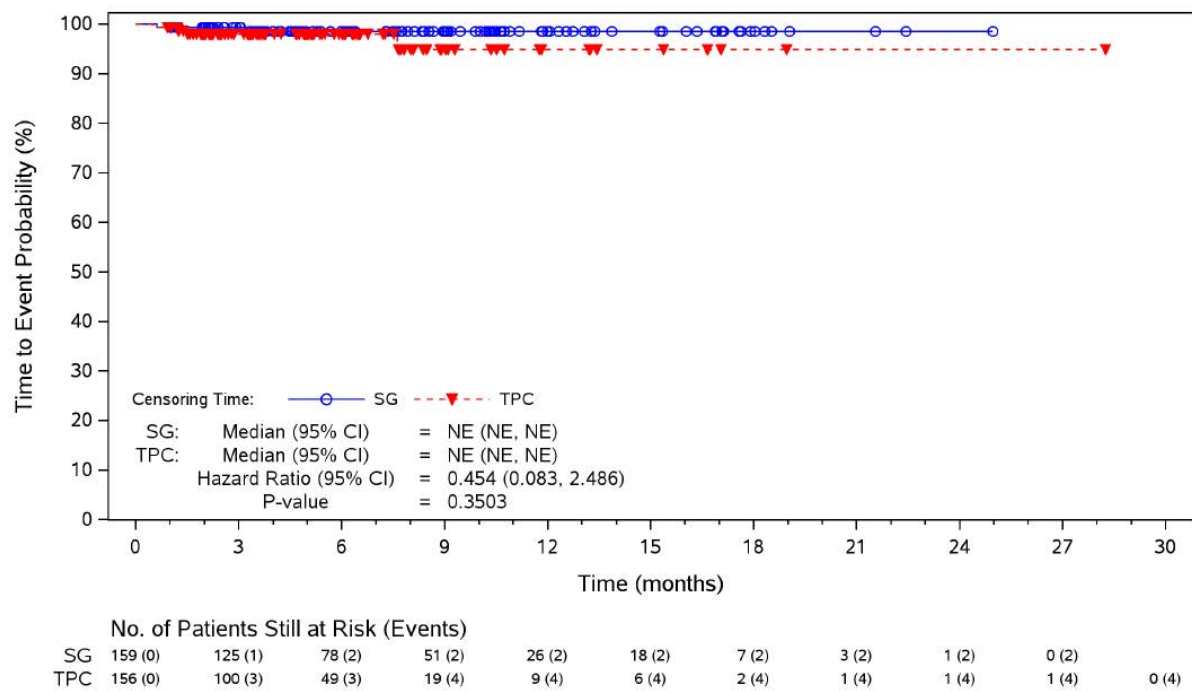


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

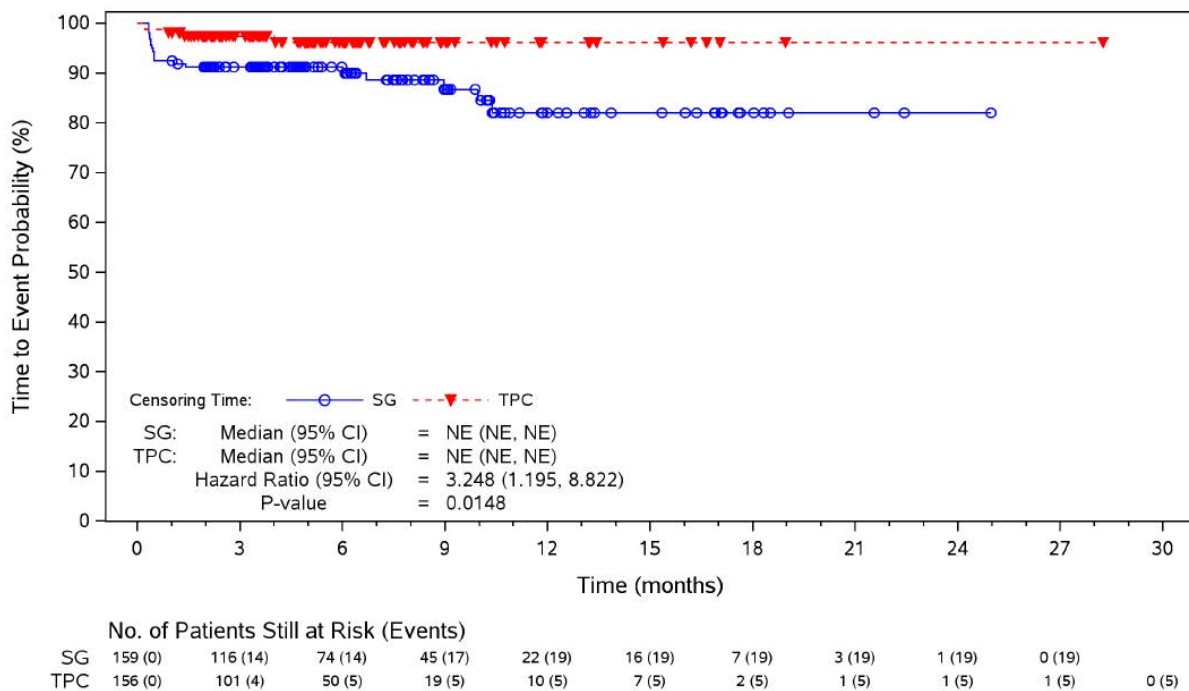


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, schwere UEs), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

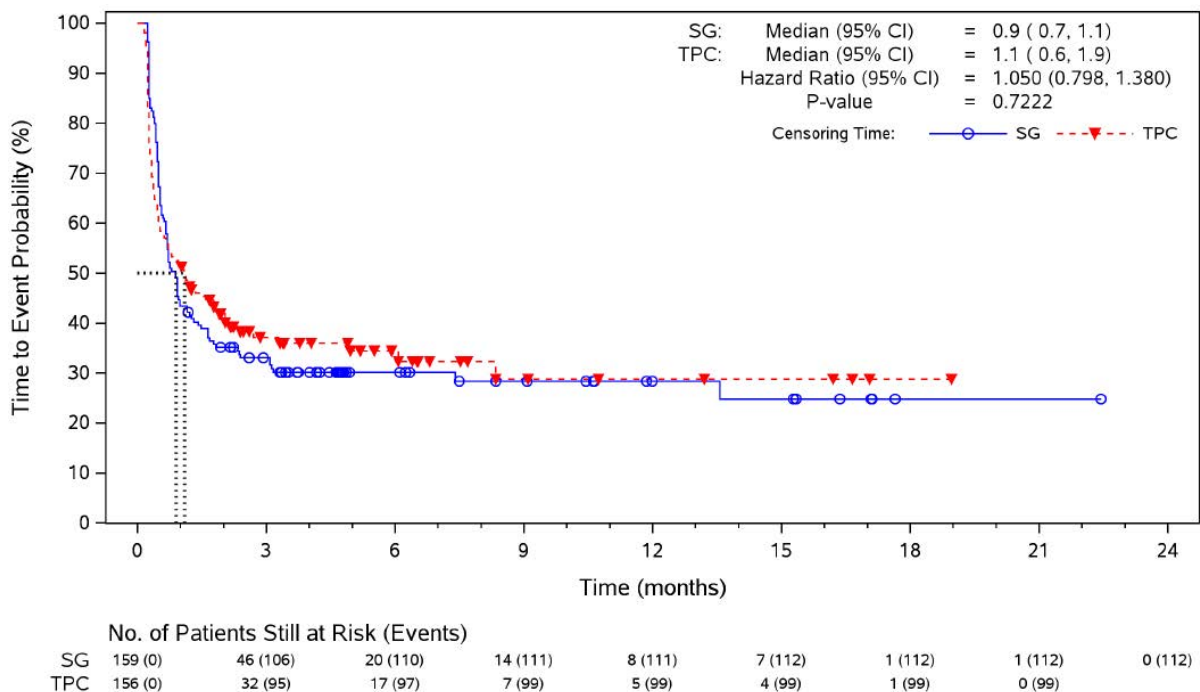


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT-Zusammenstellung des pU, schwere UEs), Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a), Datenschnitt: 30.04.2023

Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie EVER-132-002Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b, Studie EVER-132-002 (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 165	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 164
EVER-132-002		
Gesamtrate UEs	165 (100,0)	164 (100,0)
Blood and lymphatic system disorders	158 (95,8)	143 (87,2)
Neutropenia	145 (87,9)	128 (78,0)
Leukopenia	113 (68,5)	104 (63,4)
Anaemia	117 (70,9)	91 (55,5)
Thrombocytopenia	33 (20,0)	58 (35,4)
Lymphopenia	31 (18,8)	27 (16,5)
Cardiac disorders	20 (12,1)	13 (7,9)
Gastrointestinal disorders	133 (80,6)	104 (63,4)
Nausea	95 (57,6)	52 (31,7)
Diarrhoea	84 (50,9)	22 (13,4)
Constipation	59 (35,8)	40 (24,4)
Vomiting	60 (36,4)	27 (16,5)
Abdominal pain	36 (21,8)	17 (10,4)
Abdominal pain upper	17 (10,3)	11 (6,7)
Stomatitis	13 (7,9)	12 (7,3)
Mouth ulceration	11 (6,7)	9 (5,5)
Dyspepsia	10 (6,1)	9 (5,5)
Abdominal distension	11 (6,7)	7 (4,3)
General disorders and administration site conditions	101 (61,2)	87 (53,0)
Fatigue	57 (34,5)	29 (17,7)
Pyrexia	21 (12,7)	28 (17,1)
Malaise	28 (17,0)	12 (7,3)
Asthenia	18 (10,9)	21 (12,8)
Infections and infestations	70 (42,4)	55 (33,5)
Upper respiratory tract infection	28 (17,0)	15 (9,1)
COVID-19	16 (9,7)	15 (9,1)
Urinary tract infection	19 (11,5)	9 (5,5)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (3,6)	10 (6,1)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b, Studie EVER-132-002 (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 165	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 164
Investigations	112 (67,9)	112 (68,3)
Alanine aminotransferase increased	61 (37,0)	53 (32,3)
Aspartate aminotransferase increased	54 (32,7)	58 (35,4)
Blood alkaline phosphatase increased	31 (18,8)	43 (26,2)
Gamma-glutamyltransferase increased	28 (17,0)	41 (25,0)
Blood lactate dehydrogenase increased	25 (15,2)	29 (17,7)
Weight decreased	17 (10,3)	15 (9,1)
Blood bilirubin increased	17 (10,3)	14 (8,5)
Blood creatinine increased	11 (6,7)	5 (3,0)
Reticulocyte count increased	10 (6,1)	4 (2,4)
Alpha hydroxybutyrate dehydrogenase increased	3 (1,8)	10 (6,1)
Reticulocyte count decreased	10 (6,1)	1 (0,6)
Metabolism and nutrition disorders	120 (72,7)	110 (67,1)
Decreased appetite	68 (41,2)	50 (30,5)
Hypoalbuminaemia	39 (23,6)	32 (19,5)
Hypokalaemia	40 (24,2)	28 (17,1)
Hyperglycaemia	31 (18,8)	35 (21,3)
Hyponatraemia	25 (15,2)	23 (14,0)
Hypocalcaemia	31 (18,8)	13 (7,9)
Hyperuricaemia	15 (9,1)	21 (12,8)
Hypertriglyceridaemia	10 (6,1)	13 (7,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	45 (27,3)	50 (30,5)
Back pain	14 (8,5)	20 (12,2)
Pain in extremity	12 (7,3)	14 (8,5)
Myalgia	5 (3,0)	11 (6,7)
Nervous system disorders	53 (32,1)	53 (32,3)
Headache	17 (10,3)	13 (7,9)
Hypoaesthesia	12 (7,3)	17 (10,4)
Dizziness	17 (10,3)	11 (6,7)
Peripheral sensory neuropathy	5 (3,0)	12 (7,3)
Psychiatric disorders	29 (17,6)	35 (21,3)
Insomnia	25 (15,2)	23 (14,0)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b, Studie EVER-132-002 (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 165	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 164
Renal and urinary disorders	20 (12,1)	12 (7,3)
Proteinuria	10 (6,1)	5 (3,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	46 (27,9)	42 (25,6)
Cough	21 (12,7)	17 (10,4)
Dyspnoea	11 (6,7)	11 (6,7)
Productive cough	10 (6,1)	5 (3,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	113 (68,5)	78 (47,6)
Alopecia	103 (62,4)	66 (40,2)
Pruritus	10 (6,1)	9 (5,5)
Rash	16 (9,7)	3 (1,8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Vinorelbin
c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Studienbericht übernommen

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

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b, Studie EVER-132-002 (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 165	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 164
EVER-132-002		
Gesamtrate SUEs	38 (23,0)	32 (19,5)
Blood and lymphatic system disorders	16 (9,7)	12 (7,3)
Gastrointestinal disorders	10 (6,1)	6 (3,7)
Infections and infestations	12 (7,3)	5 (3,0)
<p>a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Vinorelbin</p> <p>c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Studienbericht übernommen</p> <p>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</p>		

Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b, Studie EVER-132-002 (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 165	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 164
EVER-132-002		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	135 (81,8)	114 (69,5)
Blood and lymphatic system disorders	125 (75,8)	106 (64,6)
Neutropenia	114 (69,1)	101 (61,6)
Leukopenia	69 (41,8)	60 (36,6)
Anaemia	30 (18,2)	10 (6,1)
Febrile neutropenia	9 (5,5)	7 (4,3)
Lymphopenia	10 (6,1)	4 (2,4)
Gastrointestinal disorders	19 (11,5)	5 (3,0)
Diarrhoea	11 (6,7)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	16 (9,7)	6 (3,7)
Fatigue	12 (7,3)	3 (1,8)
Infections and infestations	12 (7,3)	5 (3,0)
Investigations	6 (3,6)	15 (9,1)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0,6)	10 (6,1)
Metabolism and nutrition disorders	22 (13,3)	7 (4,3)
Hypokalaemia	16 (9,7)	5 (3,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Vinorelbin</p> <p>c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Studienbericht übernommen</p> <p>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</p>		

Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacituzumab govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a, Studie EVER-132-002 (Teilpopulation a)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacituzumab govitecan N = 159	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 156
EVER-132-002		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	5 (3,1)	5 (3,2)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0,6)	0 (0)
Anaemia	1 (0,6)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	2 (1,3)	1 (0,6)
Fatigue	2 (1,3)	1 (0,6)
Infections and infestations	1 (0,6)	1 (0,6)
Pneumonia	0 (0)	1 (0,6)
Septic shock	1 (0,6)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0)	1 (0,6)
Muscular weakness	0 (0)	1 (0,6)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (0,6)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0)	1 (0,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0,6)	1 (0,6)
Asphyxia	0 (0)	1 (0,6)
Interstitial lung disease	1 (0,6)	0 (0)
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin		
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		