

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sacituzumab Govitecan gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan

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

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

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

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

Vorbehandlung mit Anthrazyklinen

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

Datenschnitte

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Ergebnisse

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

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

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

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

Fatigue

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

Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Obstipation

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

Schmerzen und Dyspnoe

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

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

Diarrhö

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

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

Globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion und soziale Funktion

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

Körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

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

Schwere UEs und Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Hand-Fuß-Syndrom (UEs)

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

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

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

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

Für die Endpunkte Neuropathie (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin). Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Sacituzumab Govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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