

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

6. Dezember 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Sacituzumab Govitecan
(neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+/HER2-)**

veröffentlicht am 15. November 2023

Vorgangsnummer 2023-08-15-D-965

IQWiG Bericht Nr. 1674

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®) ist das zweite Verfahren zu diesem Antikörper-Konjugat beim Mammakarzinom. Sacituzumab Govitecan ist jetzt auch zugelassen zur Monotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazykline* oder Taxane*	beträchtlich	Anhaltspunkt	gering	Anhaltspunkt

* Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.

Unsere Anmerkungen sind:

- Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Standard bei Pat. nach ≥ 3 Vortherapien. Gemcitabin wird zur Symptomkontrolle ebenfalls eingesetzt, ist aber in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Sacituzumab Govitecan vs Chemotherapie ist die internationale, multizentrische, offene Studie TROPiCS-02. Durch den Ausschluss der Gemcitabin-Kohorte liegt die Zahl der im Dossier ausgewerteten Pat. bei 418 gegenüber 543 in der Gesamtstudie.
- Sacituzumab Govitecan führte in TROPiCS-02 zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Gesamtüberlebenszeit. Diese Ergebnisse werden durch die asiatische Studie EVER-132-002 bestätigt. In der Population des Dossiers ist der Einfluss von Sacituzumab Govitecan auf die Gesamtüberlebenszeit nicht statistisch signifikant.
- Sacituzumab Govitecan führte gegenüber dem Chemotherapie-Arm zur signifikanten Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.
- Die Nebenwirkungen von Sacituzumab Govitecan entsprechen der Toxizität von SN38 (Irinotecan), dem zytotoxischen Anteil dieses Antikörper-Drug-Konjugats. Im Vordergrund stehen Neutropenie und Diarrhoe. SN38 wird u. a. über UGT1A1 metabolisiert. Pat. mit UGT1A1 *28/*28 Genotyp haben eine signifikant höhere Rate schwerer Nebenwirkungen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Sacituzumab Govitecan den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Der IQWiG-Bericht enthält die Empfehlung der Festlegung eines Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen. Die Empfehlung beruht im Wesentlichen auf den Ergebnissen zur Lebensqualität. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.
- Sacituzumab Govitecan wird als Monotherapie eingesetzt.

Sacituzumab Govitecan ist eine neue Option bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom nach ≥ 3 Vortherapien.

2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 67.700 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 30% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Pat. [2, 3, 4, 5].

3. Stand des Wissens

Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 [2-5]. Die überwiegende Mehrzahl aller Mammakarzinome sind Hormonrezeptor (HR) positiv und für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) negativ. Bei diesen Erkrankungen werden endokrine und endokrin-basierte Therapien auch im Fall einer Fernmetastasierung an erster Stelle empfohlen. Dennoch kommt es bei fast allen Pat. nach einiger Zeit zu einem progredienten Tumorwachstum unter den endokrin-basierten Therapien. Falls keine weiteren etablierten zielgerichteten (anti-hormonellen) Therapien zur Verfügung stehen, werden Monochemotherapien wie Paclitaxel oder Capecitabin (beide ggf. in Kombination mit Bevacizumab), Antracycline oder in späteren Linien auch Vinorelbin oder Eribulin eingesetzt.

In den vergangenen Jahren hatte es kaum Fortschritte in der Therapie des HR+/HER2- Mammakarzinoms nach Versagen endokrin-basierter Therapie gegeben.

Sacituzumab Govitecan gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Sacituzumab Govitecan besteht aus dem humanisierten monoklonalen Antikörper Sacituzumab und dem Camptothecin-Derivat SN-38, klinisch entsprechend dem für gastrointestinale Karzinome zugelassenen Irinotecan. Sacituzumab ist gegen das Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) gerichtet. Trop-2 ist auf vielen Tumorzellen hoch exprimiert, u. a. beim Mammakarzinom. Sacituzumab Govitecan wurde zuerst beim triple negativen Mammakarzinom nach ≥ 2 Vortherapien auf der Basis der ASCENT-Studie zugelassen [6].

Aktuelle Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur systemischen Therapie mit Sacituzumab Govitecan bei Pat. mit HR+/HER2- Mammakarzinom sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Therapie mit Sacituzumab Govitecan bei Pat. mit fortgeschrittenem/metastasiertem, HR+/HER2- Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
TROPiCS-02 Rugo, 2022, 2023 [7, 8]	HR+/HER2-, ≥ 3 Vortherapien	Chemotherapie (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin)	Sacituzumab Govitecan	543	14 vs 21 ⁶ p = 0,035	4,0 vs 5,5 0,66 ⁷ p = 0,0003	11,2 vs 14,4 0,79 p = 0,020
Dossier	HR+/HER2-, ≥ 3 Vortherapien	Chemotherapie (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin)	Sacituzumab Govitecan	418	15 vs 21 p = 0,1101	4,0 vs 4,7 0,673 p = 0,0014	11,2 vs 14,4 0,85 p = 0,136
EVER-132-	HR+/HER2-,	Chemotherapie	Sacituzumab	331	22 vs 38	4,2 vs 4,3	15,3 vs 21,0

002	≥2 ≤4 Vortherapien	(Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin)	Govitecan			0,67 p = 0,0028	0,64 p = 0,0061
-----	--------------------	----------------------------------------------------------	-----------	--	--	--------------------	--------------------

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

Sacituzumab Govitecan wurde im Februar 2023 von der FDA und im Juli 2023 für die EU in der Indikation des metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinoms zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Sacituzumab Govitecan

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den Zulassungsbestimmungen und weitgehend den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Das in TROPiCS-02 als Vergleichstherapie eingesetzte Gemcitabin wird nicht als Vergleichstherapie akzeptiert. Entsprechend ist das Dossier des pU auf Pat. ohne diese Vergleichstherapie begrenzt.

4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist TROPiCS-02, eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie zum Vergleich versus Chemotherapie. Männer wurden ebenfalls in die Studie aufgenommen. Die Vergleichstherapie in der Gesamtstudie war folgendermaßen verteilt:

Eribulin	43%
Vinorelbin	23%
Gemcitabin	21%
Capecitabin	8%

In der Gesamtstudie wurden 8% der Pat. im Chemotherapie-Arm nicht behandelt.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 1:1.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7, 8].

Der letzte Datenschnitt erfolgte am 1. Dezember 2022.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan (**11,2 vs 14,4** Monate). Bei Reduktion der Pat. entsprechend den Vorgaben des G-BA ergeben sich dieselben numerischen Ergebnisse zum medianen Überleben, der Unterschied ist aber nicht mehr statistisch signifikant.

Nach 27 Monaten konvergieren die Kurven in den Kaplan-Meyer-Analysen, ein Plateau von Langzeitüberlebenden zeichnet sich nicht ab.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie und wurde bereits 2022 publiziert [7]. Die Auswertung zeigt eine signifikante Verlängerung, sowohl in der Gesamtpopulation (**4,0 vs 5,5** Monate). als auch in der Population des Dossiers (**4,0 vs 4,7** Monate).

Die Remissionsrate liegt im Sacituzumab Govitecan-Arm höher als in der Kontrolle, sowohl in der Gesamtpopulation (**14 vs 21** %) als auch im Dossier (**15 vs 21** %).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan beim globalen Gesundheitsstatus mit einer statistisch signifikanten Effektmodifikation für die Vinorelbin zugeteilten Pat., bei der emotionalen Funktion mit einer Effektmodifikation für Pat. nach einer bis zu 12-monatigen CDK4/6-Inhibitorthherapie, und bei der körperlichen Funktion.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Dauer der Behandlung lag im Median bei 4,1 Monaten im Sacituzumab Govitecan-Arm versus 2,3 Monaten im Kontrollarm. Eine Übersicht über die Nebenwirkungen in der Gesamtstudienpopulation findet sich in der Erstpublikation []:

TABLE 3. Summary of Treatment-Related AEs of Any Grade ($\geq 10\%$) and Worst Grade 2 or Grade ≥ 3 ($\geq 5\%$) in the Safety Population (all patients who received ≥ 1 dose of study treatment)

Treatment-Related AE ^a	SG (n = 268)			Chemotherapy (n = 249)		
	All Grade	Grade 2	Grade ≥ 3	All Grade	Grade 2	Grade ≥ 3
Hematologic, No. (%)						
Neutropenia ^b	188 (70)	45 (17)	136 (51)	134 (54)	29 (12)	94 (38)
Anemia ^c	91 (34)	44 (16)	17 (6)	62 (25)	31 (12)	8 (3)
Leukopenia ^d	37 (14)	7 (3)	23 (9)	23 (9)	8 (3)	13 (5)
Lymphopenia ^e	31 (12)	11 (4)	10 (4)	25 (10)	7 (3)	8 (3)
Febrile neutropenia	14 (5)	0	14 (5)	11 (4)	0	11 (4)
GI, No. (%)						
Diarrhea	152 (57)	56 (21)	25 (9)	41 (16)	12 (5)	3 (1)
Nausea	148 (55)	56 (21)	3 (1)	77 (31)	23 (9)	7 (3)
Vomiting	50 (19)	12 (4)	1 (< 1)	30 (12)	8 (3)	4 (2)
Constipation	49 (18)	8 (3)	0	36 (14)	8 (3)	0
Abdominal pain	34 (13)	12 (4)	2 (1)	17 (7)	4 (2)	0
Others, No. (%)						
Alopecia	123 (46)	105 (39)	0	41 (16)	18 (7)	0
Fatigue	100 (37)	37 (14)	15 (6)	73 (29)	31 (12)	6 (2)
Asthenia	53 (20)	26 (10)	5 (2)	37 (15)	19 (8)	2 (1)
Decreased appetite	41 (15)	9 (3)	1 (< 1)	34 (14)	13 (5)	1 (< 1)
Neuropathy ^f	23 (9)	8 (3)	3 (1)	38 (15)	16 (6)	6 (2)

NOTE. Assessed in the safety population.
Abbreviations: AE, adverse event; SG, sacituzumab govitecan.
^aPatients may report more than one event per preferred term. AEs were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities v24.0, and AE severity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0.
^bCombined preferred terms of neutropenia and neutrophil count decreased.
^cCombined preferred terms of anemia, hemoglobin decreased, and red blood cell count decreased.
^dCombined preferred terms of leukopenia and WBC count decreased.
^eCombined preferred terms of lymphopenia and lymphocyte count decreased.
^fCombined preferred terms of gait disturbance, hypoesthesia, muscular weakness, neuropathy peripheral, paresthesia, and peripheral sensory neuropathy.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥ 3 lag bei 75% im Sacituzumab Govitecan- und bei 56,7% im Chemotherapie-Arm. Schwere Nebenwirkungen, die unter Sacituzumab Govitecan häufiger als

im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie und Diarrhoe. Das Muster entspricht dem bekannten Spektrum von SN38. Nebenwirkungen, die häufiger im Chemotherapie-Arm auftraten, waren Hand-Fuß-Syndrom, neurologische Symptome und Erkrankungen der Atemwege. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen lagen bei **7,0%** bei Sacituzumab Govitecan vs **3,1%** im Chemotherapie-Arm. Ein Todesfall im Sacituzumab Govitecan-Arm mit Sepsis in Neutropenie wurde als Therapie-bedingt gewertet.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG übernimmt die ZVT des G-BA und akzeptiert das in dieser Indikation nicht zugelassene Gemcitabin nicht als Vergleichstherapie. Die Empfehlung des Zusatznutzens stützt sich auf die Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Sacituzumab Govitecan anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9].

ESMO-MCBS v1.1 Sacituzumab Govitecan 4

6. Kombinationstherapie

Sacituzumab Govitecan wird als Monotherapie und regelhaft nicht in Kombinationstherapien eingesetzt.

7. Diskussion

Bei Pat. mit metastasiertem, HR+/HER2- Mammakarzinom mit Progress unter endokrin-basierter Therapie besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. In der Zulassungsstudie TROPiCS-02 führte Sacituzumab Govitecan gegenüber Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Standard bei Pat. mit metastasiertem, HR+/HER2- Mammakarzinom nach einer endokrin-basierter Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung ist die Gabe von Zytostatika. Eingesetzt werden vor allem Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin. Die ebenfalls wirksamen Anthrazykline und Taxane wurden in der Regel bereits in einer früheren Therapielinie eingesetzt, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.

Diskutabel ist der Einsatz von Gemcitabin. Die Hinzunahme von Gemcitabin zu Taxanen beim metastasierten Mammakarzinom nach Vortherapie mit Anthrazyklinen führte zur Steigerung der Remissionsrate, des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit [10]. In späteren Therapielinien wurde dieser Effekt nicht mit statistischer Signifikanz in Bezug auf die Überlebenszeit gezeigt. Basierend auf den früheren Ergebnissen und der relativ guten Verträglichkeit wird Gemcitabin auch weiterhin beim rezidivierten/refraktären Mammakarzinom mit dem Ziel der Symptomkontrolle eingesetzt, ist allerdings in dieser Indikation als Monotherapie nicht in Deutschland zugelassen.

5. Thill M, Kolberg-Liedtke C, Albert U-S et al (2023) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023. Breast Care (Basel) 18:306–315, 2023. DOI:10.1159/000531579
6. Bardia A, Hurwitz SA, Tolaney SM et al.: Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 384:1529-1541, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485)
7. 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 Onc 40:3365-3376, 2022. DOI: [10.1200/JCO.22.01002](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01002)
8. Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al.: Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPICS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 402:1423-1433, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01245-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01245-X)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
10. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G et al.: Gemcitabine Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Monotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer and Prior Anthracycline Treatment, J Clin Oncol 26:3950-3957, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.9362

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Dr. Jan-Piet Habel (Praxis am Volkspark, Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und PD Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.