

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Sacituzumab govitecan
**Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom,
HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien**

Berlin, den 6. Dezember 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Sacituzumab govitecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1674,
Mammakarzinom

Auftrag: A23-86, Version 1.0, Stand: 13.11.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6944/2023-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sacituzumab-Govitecan_D-965.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-08-15-D-965:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/986/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Eingereichte Daten	5
Eingeschlossene Endpunkte	6
Mortalität.....	6
Gesamtüberleben (OS).....	6
Morbidität.....	6
Symptomatik.....	6
Gesundheitszustand.....	6
HRQoL.....	6
Unerwünschte Ereignisse (UE)	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	7
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Sacituzumab govitecan (SG) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bestehend aus einem gegen das Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) gerichteten monoklonalen Antikörper und dem Topoisomerase-Inhibitor SN-38, welcher das aktive Stoffwechselprodukt des Prodrugs Irinotecan ist. SG bindet an Trop-2-exprimierende Krebszellen und wird in die Zellen internalisiert, woraufhin SN-38 aus einem hydrolysierbaren Linker freigesetzt wird. SN-38 interagiert mit Topoisomerase I und verhindert den Wiederverschluss von durch Topoisomerase I induzierten Einzelstrangbrüchen. Die daraus resultierende Schädigung der DNA führt zur Apoptose und zum Zelltod.

SG ist als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit

- nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung und
- nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem (HR+), HER2-negativem (HER2-) Mammakarzinom indiziert, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben

zugelassen.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Indikation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem (HR+), HER2-negativem (HER2-) Mammakarzinom indiziert, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none">• Capecitabin oder• Eribulin oder• Vinorelbin oder• eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)^d

Erläuterungen a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mamma-karzinom 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.

c. Bei der Festlegung der ZVT ist der G-BA davon ausgegangen, dass:

- 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 Taxan-haltige 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.

d. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor-2

Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.

Eingereichte Daten

Es wurden Daten aus der noch laufenden, multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie der Phase III „TROPiCS-02“ (1), zum Vergleich von SG mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes bei Erwachsenen mit metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits mindestens eine endokrin-basierte Therapie, mindestens eine Therapie mit Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren und mindestens eine Taxan-haltige Therapie sowie zwei bis vier Chemotherapie-Regimen im metastasierten Stadium erhalten haben.

Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen.

Die 543 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit SG (N = 272) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 271) randomisiert. Zur Auswahl standen die Wirkstoffe Eribulin, Capecitabin, Gemcitabin und Vinorelbin. Allerdings ist Gemcitabin in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen, so dass nur eine Teilpopulation der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.

Einschlusskriterium für die TROPICS-02-Studie war außerdem eine Taxan-Vorbehandlung, nicht jedoch eine Anthrazyklin-Vorbehandlung. Laut IQWiG (Dossierbewertung Seite I.26) hatten ca. 20 % der Patientinnen und Patienten vor Studieneintritt kein Anthrazyklin erhalten, ob diese hierfür ungeeignet waren, ist unklar. Das IQWiG sieht dies als Unsicherheit an, aus der sich wegen der geringen Größe der Subgruppe aber keine Konsequenz für das Nutzenbewertungsverfahren ergäbe. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.26]

Daten zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurden mit dem Instrument EORTC-QLQ-C30, zum Gesundheitszustand mit dem Instrument EQ-5D-VAS erhoben.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial (2).

Eingeschlossene Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses in Monaten

- SG 14,4 Monate vs. Chemotherapie 11,2 Monate (Hazard ratio [HR] 0,85; p = 0,136)

Morbidität

Symptomatik

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für SG für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit, jedoch ein Nachteil für SG im Vergleich zur Chemotherapie für den Endpunkt Diarrhö.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust und Verstopfung bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

HRQoL

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von SG im Vergleich zur Chemotherapie.

Für die Endpunkte Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die UE werden primär unter dem Aspekt „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“ dargestellt. Dieses Vorgehen ist aus klinischer Sicht nicht sachgerecht. Die Zeit bis zum Auftreten einer UE seit Therapiebeginn ist nur interessant, wenn diese zu einem vorzeitigen Therapieabbruch führt oder zu erheblichen zeitlichen und posologischen Verschiebungen der weiteren Therapie führt. Insbesondere deswegen ist dies wichtig, da bekannte akute Nebenwirkungen (z. B. Hand-Fuß-Syndrom unter Capecitabin) automatisch über solch eine zeitliche Bewertung das betreffende Arzneimittel in der statistischen Auswertung benachteiligen. Viel wichtiger ist die kumulative Inzidenz der UE und deren Schweregrad. Diese müssten auch entsprechend statistisch ausgewertet werden.

Unter SG traten numerisch mehr schwerwiegende UE, mehr schwere UE (CTCAE Grad 3+), mehr Therapieabbrüche wegen UE, mehr gastrointestinale Toxizität, mehr Neutropenien und mehr Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf.

Dagegen traten unter SG im Vergleich zur Chemotherapie weniger Hand-Fuß-Syndrome, weniger Erkrankungen des Nervensystems und weniger Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf.

Insgesamt erscheint die Toxizität von SG höher als bei der Chemotherapie.

Ein unberücksichtigter Faktor bei den UE ist die Metabolisierung von dem mit dem Antikörper Sacituzumab gekoppelten Topoisomerase-I-Hemmer Govitecan (SN-38). Dieser Wirkstoff wird hauptsächlich durch die Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase 1 (UGT1A1) metabolisiert. Bei der homozygoten UGT1A1*28-Variante, welche in der deutschen Bevölkerung eine Häufigkeit von ca. 10% hat, ist die Enzymaktivität reduziert und damit das Toxizitätsrisiko erhöht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Parameter zur HRQoL zeigen insgesamt relevante positive Effekte im SG-Arm. Das tendenziell ungünstigere Nebenwirkungsprofil hebt diese Vorteile nicht auf. Es besteht in der Nutzenbewertungs-population eine numerische Überlebenszeitverlängerung, das Signifikanzniveau wird allerdings nicht erreicht.

Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu. Für SG besteht in der vorliegenden Indikation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für SG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D 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* (London, England) 2023; 402(10411):1423–33. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01245-X.
2. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.