

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

22. März 2022

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

**Sacituzumab Govitecan  
(Mammakarzinom, triple-negativ)**

veröffentlicht am 1. März 2022

Vorgangsnummer 2021-12-01-D-750

**IQWiG Bericht Nr. 1308**

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
      4. 3. 2. 2. Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
      4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
  5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®) ist ein weiteres Verfahren zur Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) und das erste Verfahren zu diesem Antikörper-Konjugat. Sacituzumab Govitecan ist zugelassen zur Monotherapie des nicht resezierbarem oder metastasierendem, triple-negativem Mammakarzinom bei Patient\*innen, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. 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	erheblich	Hinweis	erheblich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Standard bei Patient\*innen, die für eine gezielte Therapie mit PARP- oder Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Sacituzumab Govitecan vs Chemotherapie ist die internationale, multizentrische, offene Studie ASCENT. Basis des Dossiers ist der Datenschnitt vom März 2020. Aktuellere Daten liegen nicht vor.
- Sacituzumab Govitecan führte zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Nebenwirkungen entsprechen der Toxizität von Irinotecan, dem zytotoxischen Anteil dieses Antikörper-Drug-Konjugats. Im Vordergrund stehen Neutropenie und Diarrhoe.
- 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 wurde ohne Beteiligung von Fachexpert\*innen und von Patient\*innen erstellt. Auf Basis der eigenen Methodik wird die Festlegung eines „erheblichen“ Zusatznutzens vorgeschlagen. Die Kategorisierung ist höher als die klinische Bewertung in der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale.

Die Daten etablieren Sacituzumab Govitecan als neuen Standard bei Patient\*innen mit zytostatisch vorbehandeltem, metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom. Sacituzumab Govitecan ist auch eine Alternative zu anderen, gezielten Therapieoptionen.

## 2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 70.200 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 29,5% 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 Patientin [2, 3, 4, 5].

## 3. Stand des Wissens

Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Patient\*innen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik [6]. Als triplenegativ werden Mammakarzinome mit fehlender Expression von Östrogenrezeptor (ER, <1% positive Zellen), Progesteronrezeptor (PR <1% positive Zellen) und HER-2 (Score  $\leq 2$  und FISH negativ) klassifiziert. Das triple-negative Mammakarzinom ist biologisch heterogen. Beim invasiv duktalem Karzinom entspricht das triple-negative Karzinom dem molekularen Subtyp „basal-like“. Diese Patient\*innen haben eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Rezidivrisiko.

Die schlechte Prognose der Patient\*innen mit triple-negativem Mammakarzinom im Vergleich zu den anderen Subtypen des Mammakarzinoms ist wesentlich durch die ungünstige Tumorbiologie bedingt [7]. In einer Übersicht aus Deutschland lagen die Ansprechrate bei 23%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 5,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 17,5 Monaten [8]. Wirksam sind Zytostatika derselben Substanzklassen, die auch bei anderen Subgruppen des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt werden, einschl. Mikrotubuli-Inhibitoren, Anthrazyklinen, Alkylanzien und Nukleosid-Analoga, auch in Kombination. Eine relativ höhere Ansprechrate beim triple-negativen Mammakarzinom wird für Platininderivate beschrieben, insbesondere bei Vorliegen von Keimbahnmutationen der BRCA-Gene [2].

In den vergangenen Jahren hatte es kaum Fortschritte in der Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms gegeben. Als neue Arzneimittel waren nur die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib bei Patient\*innen zugelassen, bei denen eine BRCA1/2-Mutation nachgewiesen wurde.

Die nächste zugelassene Substanzgruppe waren die Immuncheckpoint-Inhibitoren bei PD-L1-positiven TNBC. Atezolizumab ist zugelassen in Kombination mit nabPaclitaxel bei einer PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  der Tumorrofläche [13], Pembrolizumab bei einem CPS  $>10\%$  [14].

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. Mit Irinotecan werden beim metastasierten Mammakarzinom Remissionsraten von 20-30% erzielt [15]. In dem Basket Trial IMMU-132-01 zur Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan wurden beim triple-negativen Mammakarzinom Remissionsraten von 33% erzielt [16].

Aktuelle Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur systemischen Therapie mit Sacituzumab Govitecan bei Patient\*innen mit triple-negativem Mammakarzinom sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Systemische Therapie mit Sacituzumab Govitecan bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom**

Erstautor	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup>	ÜLZ <sup>5</sup>
-----------	--------------	-----------	---------------	----------------	-----------------	------------------	------------------

/ Jahr						(HR <sup>3</sup> )	(HR <sup>3</sup> )
Bardia, 2021 [17], Dossier	triple negativ; $\geq 2$ Vortherapien	Chemotherapie	Sacituzumab Govitecan	468	4,5 vs 32,1 <sup>6</sup>  p < 0,0001	1,6 vs 4,6  0,44 <sup>7</sup>  p < 0,0001	6,7 vs 11,8  0,52  p < 0,0001

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; <sup>6</sup> gBRCA mut – Keimbahnmutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen; <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;** <sup>7</sup> **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

Sacituzumab Govitecan wurde im April 2021 von der FDA und im November 2021 für die EU 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]. Diese haben sich allerdings aktuell weiterentwickelt. In der ZVT fehlen:

- Platinderivate
- PARP-Inhibitoren
- Immuncheckpoint-Inhibitoren

##### 4. 2. Studien

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

Eribulin	54%
Vinorelbin	20%
Capecitabin	13%
Gemcitabin	12%

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

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [17].

Der finale Datenschnitt erfolgte am 11. März 2020.

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan (**6,7 vs 11,8**). Auch nach 2 Jahren lag die Überlebensrate der Patient\*innen mit Sacituzumab Govitecan-Arm deutlich höher als im Kontrollarm, allerdings fehlt ein späterer Datenschnitt mit längerer Nachbeobachtungszeit zum Nachweis eines Plateaus.

#### 4. 3. 2. Morbidität

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

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Auswertung zeigt eine signifikante Verlängerung (**1,6 vs 4,6**). Die Remissionsrate liegt im Sacituzumab Govitecan-Arm bei den Patient\*innen ebenfalls signifikant höher als in der Kontrolle (**4,5 vs 32,1**).

##### 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 bei Fatigue, zuungunsten von Sacituzumab Govitecan bei Diarrhoe.

##### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 lag bei 45% und im Grad 4 bei 19%, jeweils höher als 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.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Beteiligung von Patient\*innen erstellt. Das in dieser Indikation nicht zugelassene Gemcitabin wird als Vergleichstherapie nicht akzeptiert. Die Empfehlung des Zusatznutzens stützt sich auf den Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit.

#### 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 [18, 19].

ESMO-MCBS v1.1 Sacituzumab Govitecan

4

#### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patient\*innen mit metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom bestand bisher ein besonders großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Der Einsatz der PARP- und der Immuncheckpoint-Inhibitoren hat einen Teil dieser Lücke gefüllt [9-13].

#### ASCENT

Sacituzumab Govitecan führte gegenüber Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Daten sind beeindruckend.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Standard bei Patient\*innen mit metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom war bisher Chemotherapie. Diese ist auch der Standard bei Patient\*innen, für die eine gezielte Therapie mit PARP-Inhibitoren oder Checkpoint-Inhibitoren nicht möglich ist. Die häufig bei Patient\*innen mit TNBC eingesetzten Platin-derivate gehören nicht zur ZVT.

Die mediane, progressionsfreie und die gesamte Überlebenszeit im Kontrollarm sind etwas kürzer als in anderen Studien bei diesem Patientenkollektiv [20].

Die Daten etablieren Sacituzumab Govitecan als neuen Standard bei Patient\*innen mit zytostatisch vorbehandeltem, metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom und als Alternative zu gezielten Therapieoptionen.

## 6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: 12. Ausgabe 2019. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2019. [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2019.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf)
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al.: 4<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al.: Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 26:1533-1546, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv221](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221)
7. Weide R, Rendenback B, Laubenstein HP et al.: Verbesserungen im Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom sind beschränkt auf Tumoren mit positivem Hormonrezeptor und/oder HER2-Expression. Überlebensanalyse von 1.318 Patientinnen, die zwischen 1995 und 2017 in onkologischen Schwerpunktpraxen behandelt wurden. DGHO Jahrestagung 2017. <https://www.karger.com/Article/Pdf/492737>
8. Taran FA, Fasching PA, Volz B et al.: Overall survival of metastatic breast cancer patients –data from the PRAEGNANT breast cancer registry. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2017. [http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS\\_2017\\_OS\\_of\\_metastatic\\_breast\\_cancer\\_patients.pdf](http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_OS_of_metastatic_breast_cancer_patients.pdf) ,
9. Adams S, Schmid P, Rugo H et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase 2 KEYNOTE-086 study. Ann Oncol 30:397-404, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdy517](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517)

10. Adams S, Loi S, Toppmeyer D et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase 2 KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol* 30:405-411, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy518](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy518)
11. Emens LA, Cruz C, Eder JP et al.: Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol* 5:75-82, 2018. DOI:
12. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G et al.: Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN solid tumor study. *Breast Cancer Res Treat* 167:671-686, 2017. DOI: [10.1007/s10549-017-4537-5](https://doi.org/10.1007/s10549-017-4537-5)
13. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 379:2108–2121, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1809615
14. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 396:1817-1828, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9)
15. Perez EA, Hillman DW, Mailliard JA et al.: Randomized phase II study of two irinotecan schedules for patients with metastatic breast cancer refractory to an anthracycline, a taxane, or both. *J Clin Oncol* 22:2849–2855, 2004. DOI: [10.1200/JCO.2004.10.047](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.047)
16. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al.: Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 380:741-751, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1814213](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213)
17. 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)
18. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
19. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
20. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, et al.: Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 148:553-561, 2014. DOI: [10.1007/s10549-014-3144-y](https://doi.org/10.1007/s10549-014-3144-y)

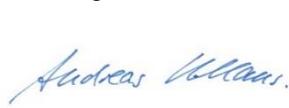
### Stellungnehmer

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

  
Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Geschäftsführender Vorsitzender

  
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus  
Vorsitzender

  
Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand

  
Dr. med. Carsten-Oliver Schulz  
Mitglied im Vorstand