

Evidenzaufbereitung der AMNOG-Daten zu medikamentösen Therapien beim metastasierten Mammakarzinom

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 5
Auftrag Nr. 24-01-001b

Evidenzbericht des OL-Office

Inhalt

1	Hintergrund.....	3
2	Methodisches Vorgehen	4
2.1	Definition der PICO-Kriterien.....	4
2.1.1	HR-positives/HER2-negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	4
2.1.2	HER2-negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation	5
2.1.3	Triple negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	6
2.1.4	HER2-positives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	7
2.2	Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion.....	9
2.3	Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz	9
3	Ergebnisse	11
3.1	HR-positives/HER2-negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	11
3.1.1	Elacestrant versus endokrine Monotherapie beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom mit aktivierender ESR1-Mutation im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	11
3.1.2	Sacituzumab Govitecan versus Monochemotherapie beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	22
3.1.3	Trastuzumab Deruxtecan versus Monochemotherapie beim HR-positiven/HER low Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	42
3.2	HER2-negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation.....	52
3.2.1	Olaparib versus Monochemotherapie beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation...	52
3.2.2	Talazoparib versus Monochemotherapie beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation...	58
3.3	Triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	69
3.3.1	Sacituzumab Govitecan versus Monochemotherapie beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	69

3.3.2	Atezolizumab versus Monochemotherapie als Erstlinientherapie beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	78
3.3.3	Pembrolizumab versus Chemotherapie als Erstlinientherapie beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	87
3.4	HER2-positives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	98
3.4.1	Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansin beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	98
3.4.2	Trastuzumab Deruxtecan versus Lapatinib +Capecitabin beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	109
3.4.3	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin versus Trastuzumab + Capecitabin beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Drittlinientherapie).....	121
3.4.4	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin versus Trastuzumab + Capecitabin beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Zweitlinientherapie)	127
3.4.5	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin versus Trastuzumab Deruxtecan oder Trastuzumab Emtansin beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit asymptomatischen Hirnmetastasen ($\geq$ Zweitlinientherapie)	128
4	Tabellenverzeichnis	130

1 Hintergrund

Für einzelne Fragestellungen zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms sollte für die Evidenzbasierung der Leitlinienempfehlungen die Evidenz aus den AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz)-Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) herangezogen werden.

Im Rahmen von AMNOG-Verfahren werden neue Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterzogen und der Zusatznutzen des neuen Medikamentes gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt. Mit den Beschlussdokumenten des G-BA und der Nutzenbewertung des IQWiG stehen Dokumente mit bewerteter Evidenz zu definierten AMNOG-PICO-Fragestellungen zur Verfügung. Das OL-Office wurde mit der Evidenzaufbereitung der AMNOG-Daten für definierte PICO-Fragestellungen der Leitlinie beauftragt.

Die in diesem Dokument abgebildeten Evidenztabelle stellen den Stand der Evidenz zum Zeitpunkt des jeweiligen AMNOG-Beschlusses dar. Es wurden keine (Aktualisierungs)-Recherchen nach weiteren Studiendaten zu den definierten PICO-Fragestellungen durchgeführt, d.h. Evidenz, die nach dem AMNOG-Verfahren generiert wurde, ist nicht berücksichtigt.

2 Methodisches Vorgehen

Basierend auf den PICO-Fragestellungen erfolgte durch das OL-Office die Auswahl und Extraktion der AMNOG-Daten. Die Ergebnisse wurden einer GRADE-Bewertung unterzogen. Als Datenquellen für die Evidenzaufbereitungen wurden die G-BA-Beschlussdokumente zum Zusatznutzen und IQWiG-Nutzenbewertungen sowie die Studienregistereinträge der bewertungsrelevanten Studien herangezogen.

2.1 Definition der PICO-Kriterien

Die durch die LL-Gruppe festgelegten PICO-Fragestellungen zur medikamentösen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom sind nachfolgend abgebildet.

2.1.1 HR-positives/HER2-negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Tabelle 1: PICO-Fragestellung zu Elacestrant beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-01	
P	Patientinnen mit HR-positiven / HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und einer aktivierenden ESR1 Mutation nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6 Inhibitors
I	Elacestrant
C	endokrine Monotherapie
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

Tabelle 2: PICO-Fragestellung zu Capivasertib beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-03	
P	Patientinnen mit vorbehandelten HR-positiven / HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration
I	Capivasertib
C	Fulvestrant
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

Tabelle 3: PICO-Fragestellung zu Sacituzumab govitecan beim HR-positiven/HER negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-05	
P	Patientinnen mit HR-positiven / HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit endokrin-basierter Therapie und mindestens 2 zusätzlichen systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung
I	Sacituzumab govitecan
C	Monochemotherapie
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

Tabelle 4: PICO-Fragestellung zu Trastuzumab Deruxtecan beim HR-positiven/HER low Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-07	
P	Patientinnen mit HR-positiven / HER2-low fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom, die eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.
I	Trastuzumab Deruxtecan
C	Monochemotherapie
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

2.1.2 HER2-negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation

Tabelle 5: PICO-Fragestellung zu Olaparib beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation

PICO-Nr.: AG21-1-12	
P	HER2-negative Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutation und Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting, es sei denn, sie waren ungeeignet für diese Behandlungen
I	Olaparib

PICO-Nr.: AG21-1-12	
C	Monochemotherapie
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

Tabelle 6: PICO-Fragestellung zu Talazoparib beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation

PICO-Nr.: AG21-1-13	
P	HER2-negative Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutation nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting
I	Talazoparib
C	Monochemotherapie
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

2.1.3 Triple negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Tabelle 7: PICO-Fragestellung zu Sacituzumab govitecan beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-06	
P	Patientinnen mit tripel-negativem fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit 2 oder mehr systemischen Therapien, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung
I	Sacituzumab govitecan
C	Monochemotherapie
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

Tabelle 8: PICO-Fragestellung zu Atezolizumab beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-10	
P	Patientinnen mit triple-negativem fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit positivem PD-L1 Status ($IC \geq 1$)
I	Atezolizumab als Erstlinientherapie
C	Monochemotherapie
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

Tabelle 9: PICO-Fragestellung zu Pembrolizumab beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-11	
P	Patientinnen mit triple-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit positivem PD-L1 Status ($CPS \geq 10$)
I	Pembrolizumab als Erstlinientherapie
C	Chemotherapie
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

2.1.4 HER2-positives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Tabelle 10: PICO-Fragestellung 1 zu Trastuzumab Deruxtecan beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-08	
P	Patientinnen mit HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit einer HER2-gerichteten Therapie
I	Trastuzumab Deruxtecan
C	Trastuzumab Emtansin (T-DM1)
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

Tabelle 11: PICO-Fragestellung 2 zu Trastuzumab Deruxtecan beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-09	
P	Patientinnen mit HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit mindestens 2 HER2-gerichteten Therapien
I	Trastuzumab Deruxtecan
C	Capecitabin / Lapatinib
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

Tabelle 12: PICO-Fragestellung zu Tucatinib beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-14	
P	Patientinnen mit HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit mindestens 2 HER2-gerichteten Therapien
I	Tucatinib / Trastuzumab / Capecitabin
C	Trastuzumab / Capecitabin
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

Tabelle 13: PICO-Fragestellung zu Tucatinib als Zweitlinientherapie beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-15	
P	Patientinnen mit HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit 1 HER2-gerichteten Therapie
I	Tucatinib / Trastuzumab / Capecitabin
C	Trastuzumab / Capecitabin
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

Tabelle 14: PICO-Fragestellung zu Tucatinib beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit asymptomatischen Hirnmetastasen

PICO-Nr.: AG21-1-16	
P	Patientinnen mit HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und asymptomatischen Hirnmetastasen und nach Vorbehandlung mit mindestens 1 HER2-gerichteten Therapie
I	Tucatinib / Trastuzumab / Capecitabin
C	Trastuzumab Deruxtecan oder Trastuzumab Emtansin
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

2.2

Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion

Es erfolgte eine automatisierte Abfrage der AMNOG-Verfahren zum Mammakarzinom von der G-BA-Website (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>, Stand 06.05.2024). Die Dokumente der identifizierten AMNOG-Verfahren (Beschluss-Dokumente, IQWiG-Nutzenbewertungen) wurden basierend auf den o.g. PICO-Kriterien auf Einschluss geprüft.

Die in den eingeschlossenen AMNOG-Beschlussdokumenten bzw. IQWiG-Nutzenbewertungen dargestellten Studienergebnisse wurden in eine Datenbank extrahiert und die extrahierten Ergebnisse von einer zweiten Person auf Richtigkeit geprüft.

2.3

Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz

Basierend auf der Einschätzung des Verzerrungspotentials und der Ergebnissicherheit der Daten durch das IQWiG wurde eine Bewertung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse pro Endpunkt nach den GRADE-Ansatz vorgenommen. Bei der GRADE-Bewertung wurden neben dem Verzerrungspotential mögliche Einschränkungen aufgrund von Inkonsistenz, Indirektheit, mangelnder Präzision und Publikationsbias berücksichtigt. Bei der Einschätzung der Gesamtqualität wurde die klinische Relevanz der Effekte nicht berücksichtigt.

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist moderat: Es ist plausibel, dass der wahre Effekt in der Nähe des geschätzten Effekts liegt, jedoch bleibt ein nicht vernachlässigbares Risiko für signifikante Abweichungen bestehen.

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕⊕⊕⊖	Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊕⊖⊖	Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
⊖⊖⊖⊖ ¹⁾	Ungeeignete Daten	Die vorliegenden Daten sind für eine Bewertung der Evidenz nicht geeignet.

1) Eigene Ergänzung zum GRADE-Schema

3 Ergebnisse

Zu den definierten PICO-Fragestellungen beim fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom wurden insgesamt 11 AMNOG-Verfahren identifiziert und eingeschlossen. Zur PICO-Fragestellung von Capivasertib (Tabelle 2) liegen keine AMNOG-Daten vor.

Die Zusammenfassung der Evidenz zu den PICO-Fragestellungen sowie die detaillierten Evidenztabelle und eine Kurzzusammenfassung des G-BA-Beschlusses zum Zusatznutzens sind nachfolgend abgebildet.

3.1 HR-positives/HER2-negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.1.1 Elacestrant versus endokrine Monotherapie beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom mit aktivierender ESR1-Mutation im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.1.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 15: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Elacestrant beim HR-positiven / HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit HR-positiven / HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und einer aktivierenden ESR1 Mutation nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors
Intervention	Elacestrant
Evidenzgrundlage:	Studie DESTINY-Breast03: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Elacestrant (2024))
GRADE	
⊕⊕⊕⊖	OS: kein Unterschied in der Gesamtpopulation und in der Teilpopulation der Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie

Zusammenfassung

⊕⊕⊕⊕	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention in der Teilpopulation der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien
⊕⊕⊕⊖	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊖⊖	Patientenberichte Symptomatik und QoL: keine wesentlichen Unterschiede
⊕⊕⊖⊖ - ⊕⊖⊖⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: keine Unterschiede
⊕⊕⊖⊖ - ⊕⊖⊖⊖	Spezifische UE: Nachteile gegenüber Kontrollintervention bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE jeglichen Schweregrades) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (schwere UE)

3.1.1.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen**Tabelle 16: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1-Mutation, nach min. 1 Vortherapie)'**

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
Gesamtpopulation	Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors: Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien					
a1	Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie	↔ Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.	↔ Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteil im Endpunkt Appetitverlust	↔ Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.	↔ Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteile bei den spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“	nicht belegt
ZVT	Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf – Tamoxifen – Anastrozol – Fulvestrant als Monotherapie – Letrozol – Exemestan					

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	– Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist).					
a2	Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien	↑ Vorteil im Gesamtüberleben.				Anhaltspunkt: beträchtlich
ZVT	Siehe a1					
↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten						

3.1.1.2.1 Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1007/>)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant bei Patientinnen ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie EMERALD vor. In der Studie EMERALD wurde Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan verglichen.

Die Bewertung basiert auf den Datenschnitten vom 08.07.2022 bzw. vom 02.09.2022.

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium“ (1 vs. 2) zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein deutlich unterschiedlicher Effekt in Abhängigkeit von der Anzahl vorheriger Therapielinien.

Aufgrund dieser Effektmodifikation wird eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie und mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien vorgenommen.

a1) Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie

Für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Detail zeigt sich für die Gesamtpopulation ein Nachteil im Endpunkt Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie ein Vorteil für den Endpunkt Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich weder Vor- noch Nachteile in allen Endpunktkategorien. Für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation und 1 vorherigen Therapielinie ist ein Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe daher nicht belegt.

a2) Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien

Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elacestrant. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Detail zeigt sich für die Gesamtpopulation ein Nachteil im Endpunkt Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE.

In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil in der Mortalität. In den weiteren Endpunktkategorien zeigen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile. In der Gesamtbewertung wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation und 2 vorherigen Therapielinien festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten Phase III Studie EMERALD.

Aufgrund des relevanten Unterschieds von nicht in die Auswertung eingehenden Patientinnen zwischen den Behandlungsarmen liegt in Bezug auf die gesamte Studienpopulation ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vor. In der vorliegenden Datensituation zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien jedoch, dass nur eine Patientin nicht in die Auswertung eingeht. Damit liegt für diese Subgruppe für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Eine relevante Limitation ergibt sich aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorliegenden Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

3.1.1.3 Evidenztabellen
Tabelle 17: Design der Studie EMERALD

Elacestrant Monotherapy vs. Standard of Care for the Treatment of Patients With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer Following CDK4/6 Inhibitor Therapy: A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-controlled, Multicenter Trial					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
EMERALDRAD1901-308	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Patients with Breast Cancer	Elacestrant (N=239) ¹ Elacestrant (N=115) ²	Standard of Care (SoC) (N=239) ³ Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N=113) ⁴	Primary: Progression-free Survival in ESR1-mut Subjects Secondary: Overall Survival in ESR1-mut Subjects
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Subjects in Arm 1 will receive elacestrant					
2: Bewertungsrelevante Teilpopulation des Elacestrant-Arms: Patientinnen mit aktivierender ESR1-Mutation					
3: Subjects in Arm 2 will receive Investigator's choice of one of the Standard of Care drugs (fulvestrant, anastrozole, letrozole, or exemestane)					
4: Bewertungsrelevante Teilpopulation des Kontrollarms: Patientinnen mit aktivierender ESR1-Mutation. Bei den Endpunkten zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden zwar formal 113 Patientinnen in die Auswertung eingeschlossen, da aber 7 Patientinnen bereits vor Gabe der ersten Studienmedikation ihr Einverständnis zurückgezogen haben, wird davon ausgegangen, dass sie zu Baseline zensiert wurden und damit ohne Informationen in die Auswertung eingehen.					

Tabelle 18: Evidenztabelle zu 'Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors: Studie EMERALD'

Outcome	Elacestrant N=115		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=113		Effect Estimate		GRADE
Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors: Studie EMERALD							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=115	24.2 [20.5; 28.7] 61 (53.04%)	N=113	23.5 [15.6; 29.9] 60 (53.1%)	HR 0.9 [0.63; 1.3]		⊕⊕⊕⊖ ^a
Subgruppenanalyse für OS nach Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium							
1 vorherige endokrine Therapielinie	N=73	24.2 [18.3; 31.9] 38 (52.05%)	N=69	29.9 [21.3;] 29 (42.03%)	HR 1.34 [0.82; 2.21]		⊕⊕⊕⊖ ^b
2 vorherige endokrine Therapielinien	N=42	26.3 [19.8; 33] 23 (54.76%)	N=44	15.6 [12.2; 19.8] 31 (70.45%)	HR 0.5 [0.28; 0.852]		⊕⊕⊕⊕ ^c
PFS - Time To Event ²	N=115	3.78 [2.17; 7.26] 67 (58.26%)	N=113	1.87 [1.87; 2.14] 80 (70.8%)	HR 0.54 [0.38; 0.76]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{3,4}	N=115	1.5 [1; 2] 59 (51.3%)	N=113	1.5 [1; 2.8] 55 (48.67%)	HR 0.87 [0.59; 1.27]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d,e}

Outcome	Elacestrant N=115		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=113		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{3,4}	N=115	1.1 [1; 1.9] 61 (53.04%)	N=113	2.1 [1.9; 3.3] 31 (27.43%)	HR 1.46 [0.94; 2.31]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{3,4}	N=115	1.9 [1; 2.8] 66 (57.39%)	N=113	1.9 [1; 2.8] 48 (42.48%)	HR 1.09 [0.74; 1.62]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{3,4}	N=115	3.1 [1.9; 8.3] 37 (32.17%)	N=113	2.8 [1.9; 3.8] 39 (34.51%)	HR 0.74 [0.47; 1.18]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{3,4}	N=115	4.0 [2; 8.5] 45 (39.13%)	N=113	2.0 [1.9; 2.9] 44 (38.94%)	HR 0.74 [0.48; 1.14]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
Subgruppenanalyse für EORTC QLQ-C30 (Insomnia) nach Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium							
1 vorherige endokrine Therapielinie	N=73	6.5 [2.3; 12.8] 25 (34.25%)	N=69	1.5 [1; 2.8] 29 (42.03%)	HR 0.43 [0.25; 0.75]		
2 vorherige endokrine Therapielinien	N=42	1.9 [0.9; 19.1] 20 (47.62%)	N=44	2.8 [2;] 15 (34.09%)	HR 1.41 [0.71; 2.84]		
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{3,4}	N=115	2.3 [1.8; 4.7] 51 (44.35%)	N=113	3.9 [2.8; 6.3] 25 (22.12%)	HR 1.84 [1.12; 3.11]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{3,4}	N=115	4.9 [2.8; 8.4] 33 (28.7%)	N=113	3.0 [2.8; 4.7] 34 (30.09%)	HR 0.72 [0.44; 1.18]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}

Outcome	Elacestrant N=115		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=113		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{3,4}	N=115	8.3 [2.3;] 32 (27.83%)	N=113	3.4 [2.8; 5.9] 26 (23.01%)	HR 0.97 [0.57; 1.68]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
EQ-5D (VAS) - TTC ⁵	N=115	8.3 [4.8;] 37 (32.17%)	N=113	10.3 [5.9;] 31 (27.43%)	HR 0.93 [0.57; 1.52]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{3,4}	N=115	3.7 [2.3; 6.5] 54 (46.96%)	N=113	2.1 [1.5; 4.7] 39 (34.51%)	HR 0.75 [0.49; 1.17]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC ^{3,4}	N=115	2.8 [1.9; 4.7] 49 (42.61%)	N=113	2.8 [1.9; 4.7] 36 (31.86%)	HR 0.96 [0.62; 1.51]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC ^{3,4}	N=115	1.9 [1; 3.9] 62 (53.91%)	N=113	2.8 [1.9; 5.9] 35 (30.97%)	HR 1.23 [0.81; 1.89]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC ^{3,4}	N=115	6.5 [2.8; 8.4] 40 (34.78%)	N=113	2.9 [2.8; 5.9] 30 (26.55%)	HR 0.88 [0.53; 1.48]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC ^{3,4}	N=115	4.0 [2.3; 8.3] 46 (40%)	N=113	2.8 [2.2; 3.5] 35 (30.97%)	HR 0.99 [0.62; 1.6]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC ^{3,4}	N=115	3.9 [1.9; 6.6] 49 (42.61%)	N=113	2.2 [1; 3] 42 (37.17%)	HR 0.78 [0.5; 1.22]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
AE - TTE ^{6,7,8}	N=115	0.3 [0.1; 0.5]	N=106	0.5 [0.3; 0.5]	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^f

Outcome	Elacestrant N=115		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=113		Effect Estimate		GRADE
		105 (91.3%)		92 (86.79%)			
SAE - TTE ^{9,10}	N=115	[;] 14 (12.17%)	N=106	[;] 12 (11.32%)	HR 0.85 [0.39; 1.88]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e,g}
AE - TTE ^{7,11}	N=115	[;] 33 (28.7%)	N=106	13.1 [13.1;] 24 (22.64%)	HR 1.11 [0.66; 1.9]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e}
AE-Disc - TTE ^{12,13}	N=115	[;] 6 (5.22%)	N=106	[;] 4 (3.77%)	HR 1.28 [0.36; 5.03]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,h,g}
AE - Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts - TTE ⁷	N=115	1.8 [1; 2.7] 75 (65.22%)	N=113	[5.9;] 33 (31.13%)	HR 2.56 [1.71; 3.92]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
AE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - TTE ^{10,15}	N=115	[;] 10 (8.7%)	N=106	[;] 1 (0.94%)	HR 7.41 [1.4; 136.55]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e,i}

**Database cutoff: 05.07.2022

1: Medianes Gesamtüberleben (Monate);

2: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate);

3: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate);

4: Score range 0-100;

5: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Monate);

6: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt;

7: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate);

Outcome	Elacestrant N=115	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=113	Effect Estimate		GRADE
8: Keine Angaben zum Hazard Ratio; 9: Schwerwiegende UE - Gesamt; 10: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis nicht erreicht; 11: Schwere UE - Gesamt; 12: Therapieabbruch aufgrund von UE; 13: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht; 14: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs); 15: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, schwere UE)					
a: Relevanter Unterschied zw. den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patientinnen, die vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation die Studie abgebrochen haben: 0 (0 %) im Elacestrant-Arm bzw. 7 (6,2 %) im Vergleichsarm. Von diesen 7 Patientinnen hatten 6 (8,7 %) Patientinnen 1 vorherige endokrine Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium und 1 (2,3 %) Patientin 2 vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium erhalten.; b: Subgruppe der Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium: moderate Aussagesicherheit (+++-) aufgrund hohem Verzerrungspotenzial (siehe Fussnote a); c: Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium: Nur 1 (2,3 %) Patientin geht nicht in die Auswertung ein. Der Unterschied von nicht in die Auswertung eingehenden Patientinnen zwischen den Behandlungsgruppen ist somit < 5 %. Damit liegt für diese Subgruppe für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Aussagesicherheit (+++++) vor.; d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; e: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; f: Beurteilung des Effektes aufgrund fehlender Effektschätzung nicht möglich; g: Mediane Überlebenszeit nicht erreicht; h: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch; i: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

3.1.2

Sacituzumab Govitecan versus Monochemotherapie beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.1.2.1

Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 19: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Sacituzumab Govitecan beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit HR-positiven / HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit endokrin-basierter Therapie und mindestens 2 zusätzlichen systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung
Intervention	Sacituzumab govitecan
Evidenzgrundlage	- Studie TROPiCS-02 (Sacituzumab Govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin) - Studie EVER-132-002 (Sacituzumab Govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin) - Meta-Analyse der Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002 Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Sacituzumab govitecan (2024)
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	Patientenberichte Symptomatik: Vorteile (Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Gesundheitszustand) und Nachteile (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖	QoL: Vorteile (körperliche, emotionale und kognitive Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus), ansonsten keine Unterschiede

Zusammenfassung	
⊕⊕⊕⊕ - ⊕⊕⊕⊕	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: keine Unterschiede bzw. Nachteil bei schweren UE
⊕⊕⊕⊕ - ⊕⊕⊕⊕	Spezifische UE: Vor- und Nachteile

3.1.2.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 20: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Sacituzumab govitecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vorthérapien)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben	↑↑ Vorteil im Gesamtüberleben	↑ Vorteile (Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe) und Nachteile (Diarrhö und Übelkeit und Erbrechen) in der Symptomatik und ein Vorteil im Gesundheitszustand	↑ Vorteile bei körperlicher, emotionaler und kognitiver Funktion, bei der Rollenfunktion und im globalen Gesundheitsstatus	↓↓ Nachteil bei schweren UE sowie im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE	Hinweis: beträchtlich
ZVT	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.)					
↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten						

3.1.2.2.1 Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/986/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Sacituzumab Govitecan. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Trodely ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

– 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 für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab Govitecan zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, liegen Ergebnisse der Metaanalyse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, offenen Studien TROPiCS-02 und EVER-132-002.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität überwiegen die positiven Effekte, so dass hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Vorteil von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wird.

In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aussagen zur Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen Therapiesituation einen besonders hohen Stellenwert.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau wird für Sacituzumab Govitecan eine deutliche und konsistente Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, insbesondere vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten, welche sich im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in einer späten, palliativen Behandlungssituation befinden. Zudem zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und in der Morbidität. Demgegenüber stehen Nachteile bei den Nebenwirkungen. Im Ergebnis wird für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

3.1.2.3 Evidenztabellen

Tabelle 21: Design der Studie EVER-132-002

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						
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)	
EVER-132-002 CTR20210096	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Pretreated with Stage 3 Metastatic Breast Cancer for 2nd Line treatment	Sacituzumab Govitecan (N=166) ¹	Treatment of Physician's Choice (TPC) (N=165) ³	Primary: Progression-free Survival (PFS)	
			Sacituzumab govitecan (N=160) ²	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin (N=155) ⁴	Secondary: Overall Survival (OS)	
Anmerkungen zum Studiendesign						
Open Label Study						
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren						
1: Participants will receive Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg on Days 1 and 8 of a 21-day cycle.						

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

2: bewertungsrelevante Teilpopulation für den G-BA-Beschluss: Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm festgelegt wurde

3: Participants will receive recommended doses and schedules as per package insert depending on region. Eribulin (1.4 mg/m² of eribulin mesylate or 1.23 mg/m² of eribulin on Days 1 and 8 of a 21-day cycle) Capecitabine (1000 to 1250 mg/m² twice daily on Days 1 to 14 of a 21-day cycle) Gemcitabine (800 to 1200 mg/m² on Days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle) Vinorelbine (25 mg/m² on Day 1 weekly)

4: bewertungsrelevante Teilpopulation für den G-BA-Beschluss: Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm festgelegt wurde

Tabelle 22: Evidenztabelle zu ‚Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben: Studie EVER-132-002‘

Outcome	Sacituzumab govitecan N=160		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=155		Effect Estimate		GRADE
Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben: Studie EVER-132-002							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=160	21.1 [18;] 64 (40%)	N=155	15.3 [13.2; 18.4] 85 (54.84%)	HR 0.64 [0.46; 0.88]		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event ^{2,3}	N=166	4.3 [4.1; 5.7] 122 (73.49%)	N=165	4.2 [2.8; 4.2] 122 (73.94%)	HR 0.671 [0.517; 0.87]		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{4,5}	N=155	1.9 [1.5; 3] 99 (63.87%)	N=147	1.7 [1.5; 2.6] 101 (68.71%)	HR 0.87 [0.65; 1.15]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{4,5}	N=154	2 [1.5; 2.8] 110 (71.43%)	N=149	5.5 [2.8;] 68 (45.64%)	HR 1.63 [1.2; 2.23]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{4,5}	N=154	5.6 [3.3; 7.7] 79 (51.3%)	N=145	2.9 [2.3; 4.1] 88 (60.69%)	HR 0.67 [0.49; 0.92]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{4,5}	N=152	23.3 [6.1;] 59 (38.82%)	N=148	5.6 [3.9; 11.2] 66 (44.59%)	HR 0.71 [0.5; 1.02]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b}

Outcome	Sacituzumab govitecan N=160		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=155		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{4,5}	N=150	7.4 [4.2; 11]	N=144	5.6 [4.3;]	HR 1 [0.7; 1.42]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{4,5}	N=151	2.9 [2; 4.2] 95 (62.91%)	N=148	4.2 [2.7;] 71 (47.97%)	HR 1.17 [0.86; 1.6]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{4,5}	N=153	7 [4.2;] 64 (41.83%)	N=146	8.5 [4.4;] 51 (34.93%)	HR 1.08 [0.73; 1.58]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{4,5}	N=154	2.9 [1.9; 4.8] 95 (61.69%)	N=149	9.6 [5.8;] 45 (30.2%)	HR 2.23 [1.55; 3.2]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EQ-5D (VAS) - TTC ⁶	N=155	[;] 49 (31.61%)	N=149	[;] 54 (36.24%)	HR 0.68 [0.46; 1.01]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{4,5}	N=154	3.8 [2.8; 4.7] 89 (57.79%)	N=147	2.8 [2.1; 4.1] 86 (58.5%)	HR 0.87 [0.64; 1.18]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC ^{4,5}	N=154	4.5 [2.9; 9.9] 79 (51.3%)	N=149	2.8 [2.1; 4.2] 91 (61.07%)	HR 0.64 [0.47; 0.88]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC ^{4,5}	N=152	4.1 [2.8; 6.9] 83 (54.61%)	N=149	2.7 [1.7; 3.5] 94 (63.09%)	HR 0.73 [0.54; 0.99]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC ^{4,5}	N=154	9.9 [4.1;] 61 (39.61%)	N=149	5.3 [6.1;] 64 (42.95%)	HR 0.75 [0.52; 1.08]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Outcome	Sacituzumab govitecan N=160		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=155		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC ^{4,5}	N=155	3.8 [2.8; 4.7] 88 (56.77%)	N=148	2.7 [1.7; 2.9] 95 (64.19%)	HR 0.63 [0.47; 0.85]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC ^{4,5}	N=152	4.2 [2.9; 7.2] 87 (57.24%)	N=146	3 [2.1; 4.4] 82 (56.16%)	HR 0.78 [0.57; 1.06]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b}
AE - TTE ^{7,8,9}	N=160	[;] 160 (100%)	N=155	[;] 155 (100%)	[;]		⊖⊖⊖⊖
SAE - TTE ^{8,10,11}	N=160	[12.8;] 36 (22.5%)	N=155	[;] 31 (20%)	HR 0.95 [0.59; 1.55]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE - TTE ^{8,11,12}	N=160	0.7 [0.5; 0.8] 131 (81.88%)	N=155	0.7 [0.5; 1.2] 109 (70.32%)	HR 1.08 [0.83; 1.39]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE-Disc - TTE ^{11,13,14}	N=160	[;] 5 (3.13%)	N=155	[;] 5 (3.23%)	HR 0.78 [0.22; 2.77]		⊕⊕⊕⊖ ^{d,e}
AE - Hand-Fuß-Syndrom -TTE ^{8,15}	N=159	[;] 2 (1.26%)	N=156	[;] 4 (2.56%)	HR 0.45 [0.08; 2.49]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,c,e}
AE - gastrointestinale Toxizität TTE ^{8,16}	N=159	[;] 19 (11.95%)	N=156	[;] 5 (3.21%)	HR 3.25 [1.2; 8.82]		⊕⊕⊕⊖ ^{c,e}

Outcome	Sacituzumab govitecan N=160		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=155		Effect Estimate		GRADE
AE – Neutropenie- TTE ^{8,17}	N=159	0.9 [0.7; 1.1] 112 (70.44%)	N=156	1.1 [0.6; 1.9] 99 (63.46%)	HR 1.05 [0.8; 1.38]		⊕⊕⊕⊖ ^c
**Database cutoff: 28.04.2023							
1: Medianes Gesamtüberleben (Monate); 2: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate); 3: Analyse in der Gesamtstudienpopulation (N=331, beinhaltet auch 6 Personen im Interventionsarm und 10 Personen im Kontrollarm, für die vor der Randomisierung nicht Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als zu erhaltender Wirkstoff im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm festgelegt wurde, sondern Gemcitabin.); 4: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate); 5: Score range 0-100; 6: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Monate); 7: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt; 8: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate); 9: keine Angaben zur Ereigniszeitanalyse verfügbar; 10: Schwerwiegende UE - Gesamt; 11: Angaben zur Ereigniszeitanalyse 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); 12: Schwere UE - Gesamt; 13: Therapieabbruch aufgrund von UE; 14: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate); 15: Hand-Fuß-Syndrom (UE); 16: gastrointestinale Toxizität (schwere UE); 17: Neutropenie (schwere UE)							
a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; b: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen;							

Outcome	Sacituzumab govitecan N=160	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=155	Effect Estimate		GRADE
c: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung; d: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch; e: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

Tabelle 23: Design der Studie TROPiCS-02

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					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
TROPiCS-02IMMU-132-09, 2018-004201-33	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Treatment-naïve with Stage 2-3 and ECOG 0-1 Metastatic Breast Cancer	Sacituzumab Govitecan-hziy (N=272) ¹ Sacituzumab govitecan (N=205) ²	Treatment of Physician's Choice (TPC) (N=271) ³ Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin (N=213) ⁴	Primary: Progression-free survival (PFS) Secondary: Overall Survival (OS)
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Participants will receive sacituzumab govitecan-hziy 10 mg/kg via intravenous (IV) injection administered on Day 1 and Day 8 of a 21-day cycle.					

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

2: bewertungsrelevante Teilpopulation des Sacituzumab govitecan-Arms für den G-BA-Beschluss: Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als entsprechende Therapieoption festgelegt worden war

3: Participants will receive TPC determined prior to randomization from one of the following single-agent treatment: Dosing per National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (with dose modifications for if toxic) Eribulin: 1.4 mg/m² for North American sites, 1.23 mg/m² for European sites) via IV on Days 1 and 8 of a 21-day cycle Capecitabine: 1000-1250 mg/m² orally twice daily for 2 weeks followed by a 1-week rest period given as a 21-day cycle Gemcitabine: 800-1200 mg/m² via IV on Days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle or per institution Vinorelbine: 25 mg/m² via IV on Day 1 weekly cycle per institution

4: bewertungsrelevante Teilpopulation des Kontrollarms für den G-BA-Beschluss: Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als entsprechende Therapieoption festgelegt worden war

Tabelle 24: Evidenztabelle zu 'Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Gemcitabin zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben: Studie TROPiCS-02 '

Outcome	Sacituzumab govitecan N=205		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=213		Effect Estimate		GRADE
Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Gemcitabin zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben: Studie TROPiCS-02							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=205	14.4 [12.8; 16] 165 (80.49%)	N=213	11.2 [10.1; 12.8] 176 (82.63%)	HR 0.85 [0.69; 1.05]		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event ²	N=205	4.7 [4.1; 6.4] 135 (65.85%)	N=213	4 [2.8; 4.4] 142 (66.67%)	HR 0.67 [0.53; 0.86]		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{3,4}	N=172	2.1 [1.6; 2.8] 121 (70.35%)	N=162	1.3 [1; 1.8] 124 (76.54%)	HR 0.67 [0.52; 0.87]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{3,4}	N=173	2.4 [1.6; 3.9] 106 (61.27%)	N=165	4.6 [2.9; 9.5] 77 (46.67%)	HR 1.26 [0.93; 1.69]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{3,4}	N=169	3.8 [2.8; 6.1] 95 (56.21%)	N=159	3.2 [2.2; 4.3] 90 (56.6%)	HR 0.83 [0.62; 1.12]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{3,4,5}	N=170	[;] 80 (47.06%)	N=161	3.9 [2.4; 7.5] 84 (52.17%)	[;]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}

Outcome	Sacituzumab govitecan N=205		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=213		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{3,4}	N=160	8.7 [6; 18.9] 68 (42.5%)	N=150	3,6 [2.3;] 69 (46%)	HR 0.67 [0.48; 0.95]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{3,4}	N=167	3.3 [1.7; 5.9] 97 (58.08%)	N=156	3.7 [2.3; 5.4] 78 (50%)	HR 1.08 [0.79; 1.46]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{3,4}	N=170	5.4 [3.2; 9.1] 83 (48.82%)	N=158	4.8 [3.2; 8.2] 70 (44.3%)	HR 1.01 [0.73; 1.4]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{3,4}	N=172	2 [1.6; 3.4] 104 (60.47%)	N=164	8.2 [5.8;] 55 (33.54%)	HR 2.41 [1.72; 3.37]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d,c}
EQ-5D (VAS) - TTC ⁶	N=168	11.8 [6.9;] 63 (37.5%)	N=162	7 [4.6; 12.7] 64 (39.51%)	HR 0.72 [0.51; 1.03]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{3,4}	N=173	4.9 [3; 6.7] 95 (54.91%)	N=164	2.6 [2; 3.5] 103 (62.8%)	HR 0.66 [0.5; 0.88]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC ^{3,4}	N=174	5.6 [3.1; 8.3] 88 (50.57%)	N=164	3.4 [2.2; 4.6] 87 (53.05%)	HR 0.72 [0.53; 0.97]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC ^{3,4}	N=171	2.8 [1.7; 4.3] 111 (64.91%)	N=159	2.2 [1.5; 2.9] 102 (64.15%)	HR 0.77 [0.58; 1.01]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC ^{3,4,7}	N=169	[;]	N=164	4.5 [3.4; 9.5]	[;]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}

Outcome	Sacituzumab govitecan N=205		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=213		Effect Estimate		GRADE
		62 (36.69%)		75 (45.73%)			
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC ^{3,4,8}	N=174	5.2 [3; 11.1] 86 (49.43%)	N=164	[;] 68 (41.46%)	[;]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC ^{3,4}	N=170	2,4 [1.7; 4.3] 101 (59.41%)	N=157	3.5 [2.6; 4.3] 88 (56.05%)	HR 0.99 [0.74; 1.33]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
AE - TTE ^{9,10}	N=201	0.1 [0.1; 0.1] 201 (100%)	N=194	0.2 [0.1; 0.2] 185 (95.36%)	HR 1.53 [1.243; 1.883]		⊕⊕⊕⊖ ^a
SAE - TTE ^{10,11}	N=201	[17.9;] 55 (27.36%)	N=194	[;] 34 (17.53%)	HR 1.42 [0.93; 2.19]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE - TTE ^{10,12}	N=201	0.8 [0.7; 1] 151 (75.12%)	N=194	2.4 [1.1; 3.7] 110 (56.7%)	HR 1.49 [1.17; 1.91]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE-Disc - TTE ^{13,14}	N=201	[;] 14 (6.97%)	N=194	[;] 6 (3.09%)	HR 1.7 [0.64; 4.53]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,f}
AE - Hand-Fuß-Syndrom - TTE ^{10,15}	N=201	[;] 4 (1.99%)	N=194	[;] 14 (7.22%)	HR 0.19 [0.05; 0.65]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,c,f}
AE - gastrointestinale Toxizität-TTE ^{10,16}	N=201	[;] 31 (15.42%)	N=194	[;] 11 (5.67%)	HR 2.63 [1.32; 5.24]		⊕⊕⊕⊖ ^c

Outcome	Sacituzumab govitecan N=205		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=213		Effect Estimate		GRADE
AE - Neutropenie - TTE ^{10,17}	N=201	1.6 [1; 4.6] 111 (55.22%)	N=194	9.6 [4.3;] 77 (39.69%)	HR 1.55 [1.15; 2.08]		⊕⊕⊕⊖ ^c
**Database cutoff: 29.11.2022							
1: Medianes Gesamtüberleben (Monate); 2: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate); 3: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate); 4: Score range 0-100; 5: Zwischen dem Datenschnitt vom 1.7.2022 und dem Datenschnitt vom 1.12.2022 ist bei 2 weiteren Personen ein Ereignis aufgetreten. Effektschätzung [95 %-KI] liegt für den Datenschnitt vom 1. 12.2022 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 1.7.2022 betrug das Hazard Ratio 0,66 (95 %-KI: [0,48, 0,90].); 6: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Monate); 7: Zwischen dem Datenschnitt vom 1.7.2022 und dem Datenschnitt vom 1.12.2022 ist bei 1 weiteren Person ein Ereignis aufgetreten. Effektschätzung [95 %-KI] liegt für den Datenschnitt vom 1.12.2022 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 1.7.2022 betrug das Hazard Ratio 0,65 (95 %-KI: [0,46, 0,91]); 8: Zwischen dem Datenschnitt vom 1.7.2022 und dem Datenschnitt vom 1.12.2022 ist bei 1 weiteren Person ein Ereignis aufgetreten. Effektschätzung [95 %-KI] liegt für den Datenschnitt vom 1.12.2022 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 1.7.2022 betrug das Hazard Ratio 1,02 (95 %-KI: [0,74, 1,41]).; 9: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt; 10: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate); 11: Schwerwiegende UE - Gesamt; 12: Schwere UE - Gesamt; 13: Therapieabbruch aufgrund von UE; 14: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate); 15: Hand-Fuß-Syndrom (UE); 16: gastrointestinale Toxizität (schwere UE); 17: Neutropenie (schwere UE)							
a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung;							

Outcome	Sacituzumab govitecan N=205	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=213	Effect Estimate		GRADE
b: hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Personen (> 10 %); c: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung; d: hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Personen (> 10 %) ; e: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch; f: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

Tabelle 25: Evidenztabelle zu 'Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben: Metaanalyse (TROPICS-02 und EVER-132-002)'

Outcome	Sacituzumab govitecan N=365		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=368		Effect Estimate		GRADE
Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben: Metaanalyse (TROPICS-02 und EVER-132-002)							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=365	16.2 [14.7; 19.1] 229 (62.74%)	N=368	12.8 [11.6; 14.9] 261 (70.92%)	HR 0.77 [0.64; 0.92]		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{2,3}	N=327	2 [1.6; 2.8] 220 (67.28%)	N=309	1.5 [1.4; 1.9] 225 (72.82%)	HR 0.75 [0.63; 0.91]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{2,3}	N=327	2.1 [1.7; 2.8] 216 (66.06%)	N=314	5.5 [3.5; 7.2] 145 (46.18%)	HR 1.44 [1.17; 1.78]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{2,3}	N=323	4.8 [3.5; 6.1] 174 (53.87%)	N=304	3 [2.7; 3.9] 178 (58.55%)	HR 0.75 [0.61; 0.93]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{2,3}	N=322	7.2 [5.8; 18.2] 139 (43.17%)	N=309	4.5 [3.1; 6.9] 150 (48.54%)	HR 0.67 [0.53; 0.85]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{2,3}	N=310	7.7 [5.9; 12.5] 137 (44.19%)	N=294	5.3 [3.6; 8.3] 128 (43.54%)	HR 0.81 [0.64; 1.03]		⊕⊕⊕⊕ ^a

Outcome	Sacituzumab govitecan N=365		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=368		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{2,3}	N=318	3 [2.2; 4.2] 192 (60.38%)	N=304	4.1 [2.8; 5.4] 149 (49.01%)	HR 1.12 [0.9; 1.39]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{2,3}	N=323	7 [4.2; 11.2] 147 (45.51%)	N=304	5.7 [4.2;] 121 (39.8%)	HR 1.04 [0.82; 1.33]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{2,3}	N=326	2.5 [1.8; 3.6] 199 (61.04%)	N=313	9.6 [5.9;] 100 (31.95%)	HR 2.29 [1.79; 2.92]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EQ-5D (VAS) - TTC ⁴	N=323	12.3 [8.5;] 112 (34.67%)	N=311	6.9 [5.3; 12.7] 118 (37.94%)	HR 0.71 [0.54; 0.92]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{2,3}	N=327	4.1 [3.2; 5] 184 (56.27%)	N=311	2.8 [2.2; 3.5] 189 (60.77%)	HR 0.76 [0.62; 0.93]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC ^{2,3}	N=328	5.6 [3.5; 8.4] 167 (50.91%)	N=313	3 [2.6; 3.9] 178 (56.87%)	HR 0.68 [0.55; 0.84]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC ^{2,3}	N=323	3 [2.6; 4.4] 194 (60.06%)	N=308	2.5 [1.8; 2.8] 196 (63.64%)	HR 0.76 [0.62; 0.93]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC ^{2,3}	N=323	11.1 [7.2;] 123 (38.08%)	N=313	4.7 [4.2; 7.2] 139 (44.41%)	HR 0.69 [0.54; 0.89]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC ^{2,3}	N=329	4 [3.2; 5.6]	N=312	3.2 [2.8; 4.2]	HR 0.8 [0.64; 0.99]		⊕⊕⊕⊕ ^a

Outcome	Sacituzumab govitecan N=365		Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=368		Effect Estimate		GRADE
		174 (52.89%)		163 (52.24%)			
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC ^{2,3}	N=322	3.5 [2.7; 4.3] 188 (58.39%)	N=303	3.1 [2.1; 4.2] 170 (56.11%)	HR 0.9 [0.73; 1.11]		⊕⊕⊕⊕ ^a
SAE - TTE ^{5,6}	N=361	[;] 91 (25.21%)	N=349	[;] 65 (18.62%)	HR 1.2 [0.87; 1.66]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE - TTE ^{6,7}	N=361	0.7 [0.6; 0.9] 282 (78.12%)	N=349	1.2 [0.8; 2] 219 (62.75%)	HR 1.29 [1.08; 1.53]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE-Disc - TTE ^{8,9}	N=361	[;] 19 (5.26%)	N=349	[;] 11 (3.15%)	HR 1.26 [0.6; 2.68]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,d}
AE - Hand-Fuß-Syndrom - TTE ^{6,10}	N=360	[;]	N=350	[;]	HR 0.25 [0.09; 0.69]		⊕⊕⊕⊕ ^{e,b,d}
AE - gastrointestinale Toxizität - TTE ^{6,11}	N=360	[;]	N=350	[;]	HR 2.81 [1.6; 4.96]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE - Neutropenie - TTE ^{6,12}	N=360	[;]	N=350	[;]	HR 1.26 [1.03; 1.54]		⊕⊕⊕⊕ ^b
***Database cutoff: not reported							
1: Medianes Gesamtüberleben (Monate); 2: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate); 3: Score range 0-100; 4: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Monate);							

Outcome	Sacituzumab govitecan N=365	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin N=368	Effect Estimate		GRADE
5: Schwerwiegende UE - Gesamt; 6: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate); 7: Schwere UE - Gesamt; 8: Therapieabbruch aufgrund von UE; 9: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate); 10: Hand-Fuß-Syndrom (UE); 11: gastrointestinale Toxizität (schwere UE); 12: Neutropenie (schwere UE)					
a: siehe Risk of Bias der Einzelstudien; b: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung; c: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch; d: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen; e: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

3.1.3 Trastuzumab Deruxtecan versus Monochemotherapie beim HR-positiven/HER low Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.1.3.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 26: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Trastuzumab Deruxtecan beim HR-positiven/HER2-low Mammakarzinom (nach Chemotherapiebehandlung)

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit HR-positiven / HER2-low fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom, die eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.
Intervention	Trastuzumab Deruxtecan
Evidenzgrundlage	Studie DESTINY-Breast04: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel) (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Trastuzumab Deruxtecan (2023))
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	Patientenberichte Symptomatik: Vorteile (Schmerzen und Schlaflosigkeit) und Nachteile (Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö), ansonsten kein Unterschied
⊕⊕⊕⊖	QoL: Vorteile (körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und Körperbild), ansonsten kein Unterschied
⊕⊕⊕⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: Vorteile bzw. kein Unterschied (Therapieabbruch)
⊕⊕⊕⊖-⊕⊕⊕⊖	Spezifische UE: Vor- und Nachteile

3.1.3.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 27: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, vorbehandelt)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist	↑↑ Vorteil im Gesamtüberleben.	↔ Vorteile in Schmerzen und Schlaflosigkeit; Nachteile bei Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö; insgesamt kein überwiegender Vor- oder Nachteil.	↑ Vorteile in körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und Körperbild.	↑↑ Vorteil in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und im Detail Vor- und Nachteile in spezifischen UE.	Hinweis: beträchtlich
ZVT	Capecitabin oder- Eribulin oder- Vinorelbin oder- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.)					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

3.1.3.2.1 Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/922/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan:

„Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.“

Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.) bestimmt.

Für die Bewertung liegt die offene RCT DESTINY-Breast04 vor, in welcher Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel verglichen wird.

Die Bewertung basiert auf Auswertungen zu einer Teilpopulation, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel zugeordnet wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch Trastuzumab-Deruxtecan, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Hinsichtlich der Symptomatik wird in der Gesamtschau der Ergebnisse kein überwiegender Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Hinsichtlich des Gesundheitszustands zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

In Bezug auf die Lebensqualität liegen Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bei den schwerwiegenden UE und schweren UE. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile.

Im Ergebnis stellt der G-BA insbesondere aufgrund der deutlichen positiven Effekte auf die Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität und der Nebenwirkungen für Trastuzumab-Deruxtecan einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel fest.

Insgesamt ist die Datengrundlage insbesondere angesichts der fehlenden Verblindung mit Unsicherheiten behaftet. Diese werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

3.1.3.3 Evidenztabellen

Tabelle 28: Design der Studie DESTINY-Breast04

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
DESTINY-Breast04 DS8201-A-U303, 2018-003069-33, 184223, DESTINY-B04	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Treatment-naïve with Stage 3 and ECOG 0-1 Breast Cancer	Trastuzumab deruxtecan (N=373) ¹ Trastuzumab- Deruxtecan (N=344) ²	Physician's Choice (N=184) ³ Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N=165) ⁴	Primary: Progression-free Survival (PFS) Based on Blinded Independent Central Review (BICR) in the Hormone Receptor- Positive Cohort in Participants With HER2-low Breast Cancer Secondary: Progression-free Survival (PFS) Based on Blinded Independent Central Review (BICR) in Participants With HER2- low Breast Cancer (All Patients) Regardless of Hormone Receptor Status Secondary: Overall Survival (OS) in All Patients
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: HER2-low, unresectable, and/or metastatic breast cancer participants previously treated with chemotherapy randomized to Trastuzumab deruxtecan					
2: bewertungsrelevante Teilpopulation des Trastuzumab-Deruxtecan-Arms für den G-BA-Beschluss: Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder NabPaclitaxel im Falle einer Zuteilung zur Kontrollgruppe festgelegt wurde					
3: HER2-low, unresectable, and/or metastatic breast cancer participants previously treated with chemotherapy randomized to Physician's choice from the following options: Capecitabine Eribulin Gemcitabine Paclitaxel Nab-paclitaxel					
4: bewertungsrelevante Teilpopulation des Kontrollarms für den G-BA-Beschluss: Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder NabPaclitaxel im Falle einer Zuteilung zur Kontrollgruppe festgelegt wurde					

Tabelle 29: Evidenztabelle zu ‘Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel) zur

Behandlung Erwachsener mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist: Studie DESTINY-BREAST04¹

Outcome	Trastuzumab-Deruxtecan N=344		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=165		Effect Estimate		GRADE
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel) zur Behandlung Erwachsener mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist: Studie DESTINY-BREAST04							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=344	23.4 [20;] 137 (39.83%)	N=165	17 [15.1; 20.2] 78 (47.27%)	HR 0.64 [0.48; 0.85]		⊕⊕⊕⊕
Subgruppenanalyse zu OS nach viszeraler Erkrankung ja/nein							
Ja	N=344	23.4 [20;]	N=165	17 [15.1; 20.2]	HR 0.64 [0.48; 0.85]		
Nein	N=344	23.4 [20;]	N=165	17 [15.1; 20.2]	HR 0.64 [0.48; 0.85]		
PFS - Time To Event ²	N=344	9.8 [8.5; 11.3] 229 (66.57%)	N=165	5.3 [4.3; 6.9] 114 (69.09%)	HR 0.53 [0.42; 0.67]		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{3,4}	N=344	4.2 [2.8; 5.5] 220 (63.95%)	N=165	2.8 [1.4; 3.3] 100 (60.61%)	HR 0.81 [0.63; 1.03]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{3,4}	N=344	1.4 [1.4; 1.6] 239 (69.48%)	N=165	8.2 [6; 9.8] 68 (41.21%)	HR 2.12 [1.61; 2.78]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Outcome	Trastuzumab-Deruxtecan N=344		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=165		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{3,4}	N=344	8.5 [5.9; 10.6] 177 (51.45%)	N=165	4.4 [2.8; 7.2] 86 (52.12%)	HR 0.69 [0.53; 0.898]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{3,4}	N=344	13.2 [8.3; 21.7] 148 (43.02%)	N=165	6.8 [5.1;] 66 (40%)	HR 0.8 [0.6; 1.08]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{3,4}	N=344	16 [11.1;] 137 (39.83%)	N=165	5.4 [4.2; 7.1] 76 (46.06%)	HR 0.56 [0.42; 0.74]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{3,4}	N=344	5.1 [3.2; 6.9] 197 (57.27%)	N=165	7 [4.6; 9.8] 74 (44.85%)	HR 1.2 [0.92; 1.58]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{3,4}	N=344	4.2 [2.9; 5.6] 205 (59.59%)	N=165	5.9 [4.5; 8.4] 73 (44.24%)	HR 1.17 [0.89; 1.54]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{3,4}	N=344	9.4 [7; 15.3]	N=165	13.3 [9;]	HR 1.37 [1.003; 1.87]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-BR23 (SEST) - TTC ³	N=344	4.2 [2.8; 5.9] 193 (56.1%)	N=165	2.8 [1.5; 4.5] 92 (55.76%)	HR 0.82 [0.64; 1.06]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-BR23 (SCA) - TTC ³	N=344	[20.3;] 93 (27.03%)	N=165	[;] 37 (22.42%)	HR 0.89 [0.6; 1.31]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-BR23 (SA) - TTC ³	N=344	7.7 [6.7; 11.2] 166 (48.26%)	N=165	5.1 [2.9;] 73 (44.24%)	HR 0.78 [0.59; 1.03]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Outcome	Trastuzumab-Deruxtecan N=344		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=165		Effect Estimate		GRADE
EQ-5D (VAS) - TTC ⁵	N=344	16.4 [11.1;] 132 (38.37%)	N=165	8.4 [5.4;] 55 (33.33%)	HR 0.82 [0.59; 1.13]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{3,4}	N=344	5.6 [4.2; 7.9] 190 (55.23%)	N=165	4 [2.8; 5.9] 90 (54.55%)	HR 0.81 [0.63; 1.04]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC ^{3,4}	N=344	8.7 [7.1; 11.3] 169 (49.13%)	N=165	4.5 [3; 5.8] 87 (52.73%)	HR 0.62 [0.47; 0.81]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC ^{3,4}	N=344	4.2 [2.9; 5.9] 198 (57.56%)	N=165	3.2 [1.6; 4.4] 93 (56.36%)	HR 0.81 [0.63; 1.04]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC ^{3,4}	N=344	10.4 [8.3; 13.1] 161 (46.8%)	N=165	7.1 [5.7; 11.7] 64 (38.79%)	HR 0.89 [0.66; 1.2]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC ^{3,4}	N=344	6.5 [5; 7.7] 187 (54.36%)	N=165	4.2 [3.1; 6.3] 90 (54.55%)	HR 0.75 [0.58; 0.97]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC ^{3,4}	N=344	5.9 [4.2; 9.7] 194 (56.4%)	N=165	3.4 [2.1; 4.7] 96 (58.18%)	HR 0.73 [0.57; 0.94]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-BR23 (Body Image) - TTC ³	N=344	12.8 [9.6;] 143 (41.57%)	N=165	5.1 [2.9; 16.9] 75 (45.45%)	HR 0.67 [0.51; 0.897]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-BR23 (Sexual Activity) - TTC ³	N=344	[;]	N=165	[;]	HR 0.91 [0.59; 1.39]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Outcome	Trastuzumab-Deruxtecan N=344		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=165		Effect Estimate		GRADE
		73 (21.22%)		31 (18.79%)			
EORTC QLQ-BR23 (Future Perspective) - TTC ³	N=344	16.9 [14.1;] 123 (35.76%)	N=165	11.1 [;] 49 (29.7%)	HR 0.98 [0.7; 1.38]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
AE - TTE ^{6,7}	N=343	0.1 [;] 341 (99.42%)	N=156	0.1 [0.1; 0.1] 153 (98.08%)	HR 1.21 [1; 1.46]		⊕⊕⊕⊕ ^a
SAE - TTE ^{7,8}	N=343	[24.4;] 97 (28.28%)	N=156	[9.2;] 41 (26.28%)	HR 0.66 [0.45; 0.97]		⊕⊕⊕⊕ ^c
AE - TTE ^{7,9}	N=343	7.2 [5; 10.5] 184 (53.64%)	N=156	0.9 [0.5; 2] 103 (66.03%)	HR 0.5 [0.39; 0.64]		⊕⊕⊕⊕ ^c
AE-Disc - TTE ^{10,11}	N=343	[24.4;] 56 (16.33%)	N=156	[16.2;] 13 (8.33%)	HR 1.09 [0.58; 2.04]		⊕⊕⊕⊕ ^d
AE - Hand-Fuß-Syndrom - TTE ^{7,12}	N=343	[;] 4 (1.17%)	N=156	[;] 24 (15.38%)	HR 0.05 [0.02; 0.15]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
AE - Thrombozytenzahl vermindert - TTE ^{7,13}	N=343	[;] 19 (5.54%)	N=156	[;] 0 (0%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,e}
AE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - TTE ^{7,14}	N=343	0.1 [0.1; 0.1] 302 (88.05%)	N=156	0.7 [0.5; 1.5] 106 (67.95%)	HR 2.13 [1.69; 2.68]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}

Outcome	Trastuzumab-Deruxtecan N=344		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=165		Effect Estimate		GRADE
AE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen - TTE ^{7,15}	N=343	[;] 28 (8.16%)	N=156	[;] 2 (1.28%)	HR 4.22 [0.99; 17.92]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,e}
AE - Neutropenie - TTE ^{7,16}	N=343	[;] 20 (5.83%)	N=156	[;] 23 (14.74%)	HR 0.32 [0.17; 0.59]		⊕⊕⊕⊕ ^c
AE - Übelkeit - TTE ^{7,17}	N=343	[;] 16 (4.66%)	N=156	[;] 0 (0%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,e}

**Database cutoff: 06.01.2022

1: Medianes Gesamtüberleben (Monate);
2: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate);
3: Mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate);
4: Score range 0-100;
5: Mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Monate);
6: UE jeglichen Schweregrades;
7: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate);
8: Schwerwiegende UE - Gesamt;
9: Schwere UE - Gesamt;
10: Therapieabbruch aufgrund von UE;
11: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate);
12: Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE);
13: Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UE);
14: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE);
15: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE);

Outcome	Trastuzumab-Deruxtecán N=344	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=165	Effect Estimate		GRADE
16: Neutropenie (PT, schwere UE); 17: Übelkeit (PT, schwere UE)					
a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; b: Hoher Anteil an fehlenden Werten im Studienverlauf, der sich zwischen den Armen unterscheidet; c: großer Unterschied in medianer Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen den Studienarmen d: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch; e: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Body Image: Body Image; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer module ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; Future Perspective: Future Perspective; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SA: Symptoms in the arm area; SAE: Serious Adverse Events; SCA: Symptoms in the chest area; SEST: Side effects of systemic therapy; Sexual Activity: Sexual Activity; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

3.2 HER2-negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation

3.2.1 Olaparib versus Monotherapie beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation

3.2.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 30: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Olaparib beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation

Zusammenfassung	
Population	HER2-negative Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutation und Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting, es sei denn, sie waren ungeeignet für diese Behandlungen
Intervention	Olaparib
Evidenzgrundlage	Studie OlympiAD: Olaprib vs. Chemotherapie nach ärztlicher Wahl (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Olaparib (2020))
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS: kein Unterschied in Gesamtpopulation
⊕⊕⊕⊕	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖-⊕⊕⊕⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: Vorteile bzw. kein Unterschied (SUE)
⊕⊕⊕⊖-⊕⊕⊕⊖	Spezifische UE: Vor- und Nachteile

3.2.1.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 31: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, HER2-)

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Anhaltspunkt: gering
ZVT	Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

3.2.1.2.1 Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/463/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Olaparib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiAD vor, in der Olaparib mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin verglichen wird. In OlympiAD wurden Patienten mit HER2-negativem, metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn eingeschlossen, die außer bei Vorliegen einer Kontraindikation in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation mit einem Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt worden waren.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen waren hinsichtlich der Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Abbruchs wegen UE Vorteile von Olaparib im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen. Kein Unterschied zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende UE. Bei den spezifischen UE überwogen positive Effekte von Olaparib. In der Kategorie Nebenwirkungen war somit insgesamt ein Vorteil von Olaparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen.

Vor dem Hintergrund, dass aufgrund des offenen Studiendesigns der OlympiAD in der Kategorie Nebenwirkungen überwiegend von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist und keine verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegen, kann bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf den Vorteilen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen geringen Zusatznutzen für Olaparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin fest.

3.2.1.3 Evidenztabellen

Tabelle 32: Design der Studie OlympiAD

A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations.					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
OlympiAD D0819C00003, 2013-005137-20	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Treatment-naïve with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Breast Cancer Metastatic	Olaparib (N=205) ¹	Chemotherapie nach ärztlicher Wahl (N=97) ²	Primary: Progression-free Survival (PFS) Using Blinded Independent Central Review (BICR) According to Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST v1.1) Secondary: Overall Survival (OS)

A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations.					
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Olaparib tablet 300mg bd po					
2: Capecitabine 2500 mg/m2 d1-14 q 21, or Vinorelbine 30 mg/m2 d1,8 q 21, or Eribulin 1.4 mg/m2 d1,8 q 21					

Tabelle 33: Evidenztabelle zu ‘Olaparib vs. Chemotherapie nach ärztlicher Wahl (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin) zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, es sei denn, sie waren ungeeignet für diese Behandlungen: Studie OlympiAD'

Outcome	Olaparib N=205		Chemotherapie nach ärztlicher Wahl N=97		Effect Estimate		GRADE
Olaparib vs. Chemotherapie nach ärztlicher Wahl (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin) zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, es sei den, sie waren ungeeignet für diese Behandlungen: Studie OlympiAD							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=205	19.25 [17.15; 21.55]	N=97	17.12 [13.86; 21.85]	HR 0.9 [0.66; 1.23]		⊕⊕⊕⊕
		130 (63.41%)		62 (63.92%)			
Subgruppenanalyse für OS nach vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses							

Outcome	Olaparib N=205		Chemotherapie nach ärztlicher Wahl N=97		Effect Estimate		GRADE
Nein	N=59	22.6 [17.8;]	N=28	14.7 [11; 21.3]	HR 0.51 [0.29; 0.9]		
Ja	N=146	18.8 [16.3; 20.4]	N=69	17.2 [13.5; 27.2]	HR 1.13 [0.79; 1.64]		
PFS - Time To Event ²	N=205	7 [5.68; 8.31] 163 (79.51%)	N=97	4.2 [2.79; 4.27] 71 (73.2%)	HR 0.58 [0.43; 0.8]		⊕⊕⊕⊕
AE - TTE ^{3,4}	N=205	0.2 [;] 200 (97.56%)	N=91	0.2 [;] 87 (95.6%)	HR 0.91 [0.7; 1.17]		⊕⊕⊕⊕ ^a
SAE - TTE ^{5,6}	N=205	[;] 34 (16.59%)	N=91	[;] 15 (16.48%)	HR 0.55 [0.28; 1.11]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE - TTE ^{6,7}	N=205	[;] 78 (38.05%)	N=97	[;] 45 (49.45%)	HR 0.45 [0.29; 0.69]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE-Disc - TTE ^{8,9}	N=205	[;] 10 (4.88%)	N=91	22.3 [;] 7 (7.69%)	HR 0.29 [0.09; 0.95]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,d}
AE - Hand-Fußsyndrom - TTE ^{6,10}	N=205	[;] 1 (0.49%)	N=91	[;] 19 (20.88%)	HR 0.02 [0.01; 0.07]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,a}
AE - Anämie - TTE ^{6,11}	N=205	[;] 32 (15.61%)	N=91	[;] 4 (4.4%)	HR 2.22 [1.05; 4.69]		⊕⊕⊕⊕ ^b

Outcome	Olaparib N=205		Chemotherapie nach ärztlicher Wahl N=97		Effect Estimate		GRADE
AE - Neutropenie - TTE ^{6,12}	N=205	[;] 11 (5.37%)	N=91	[;] 12 (13.19%)	HR 0.32 [0.13; 0.79]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - Gefäßerkrankungen - TTE ^{6,13}	N=205	[;] 2 (0.98%)	N=91	[;] 5 (5.49%)	HR 0.03 [0; 0.22]		⊕⊕⊕⊖ ^{b,e}
AE - Übelkeit - TTE ^{4,14}	N=205	1.6 [;] 119 (58.05%)	N=91	14.5 [;] 32 (35.16%)	HR 1.69 [1.2; 2.37]		⊕⊕⊕⊖ ^{b,a}
AE - Alopezie - TTE ^{6,15}	N=205	[;] 7 (3.41%)	N=91	[;] 12 (13.19%)	HR 0.12 [0.04; 0.34]		⊕⊕⊕⊖ ^{b,a}
AE - Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort - TTE ^{9,16}	N=205	7.9 [;] 106 (51.71%)	N=91	1.5 [;] 56 (61.54%)	HR 0.58 [0.4; 0.83]		⊕⊕⊕⊖

**Database cutoff: 24.09.2017

1: Medianes Gesamtüberleben (Monate);

2: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) - Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR) ausschließlich anhand bildgebender Verfahren unter Anwendung RECIST-Kriterien;

3: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt;

4: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate), keine Angaben zum KI;

5: Schwerwiegende UE - Gesamt;

6: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) nicht erreicht, keine Angaben zum KI;

7: Schwere UE - Gesamt;

8: Therapieabbruch aufgrund von UE;

9: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate), keine Angaben zum KI;

Outcome	Olaparib N=205	Chemotherapie nach ärztlicher Wahl N=97	Effect Estimate		GRADE
10: Hand-Fußsyndrom (PT, UE); 11: Anämie (PT, schwere UE); 12: Neutropenie (PT, schwere UE); 13: Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UE); 14: Übelkeit (PT, UE); 15: Alopezie (PT, UE); 16: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)					
a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; b: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung; c: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch; d: geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen; e: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TTE: Time To Event; SOC: Systemorganklasse					

3.2.2 Talazoparib versus Monotherapie beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation

3.2.2.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 34: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Talazoparib beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation

Zusammenfassung	
Population	HER2-negative Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutation nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting
Intervention	Talazoparib
Evidenzgrundlage	Studie EMBRACA: Talazoparib vs. Chemotherapie nach ärztlicher Wahl (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin) (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Talazoparib (2020))
GRADE	
⊕⊕⊕⊖	OS: kein Unterschied
⊕⊕⊕⊖	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊖⊖	Patientenberichtete Symptomatik: Vorteile (Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Symptome im Brustbereich), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊖⊖	QoL: Vorteile (Gesundheitszustand, körperliche, soziale und emotionale Funktion, Rollenfunktion, Körperbild), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊖⊖-⊕⊕⊖⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: Vorteil (UE CTCAE Grad ≥ 3) bzw. keine Unterschiede
⊕⊕⊖⊖-⊕⊕⊖⊖	Spezifische UE: Vor- und Nachteile

3.2.2.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 35: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im	↔ Keine für die Nutzenbewertung	↑ Vorteile in Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und	↑ Vorteile im Gesundheitszustand, in der körperlichen, sozialen und emotionalen Funktion, in	↑ Vorteil im Endpunkt schwere UE	Anhaltspunkt: beträchtlich

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	(neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen	relevanten Unterschiede.	Symptome im Brustbereich	der Rollenfunktion sowie im Körperbild	(CTCAE-Grad 3 oder 4)	
ZVT	– Capecitabin oder – Eribulin oder – Vinorelbin oder – eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (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.)					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

3.2.2.2.1 Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/554/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Talzena mit dem Wirkstoff Talazoparib. Talzena wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt: Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (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.) Für die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie EMBRACA Ergebnisse im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen positive Effekte durch eine Behandlung mit Talazoparib, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet werden.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein Vorteil von Talazoparib festzustellen. Kein Unterschied zeigten sich für die schwerwiegenden UE und Abbruch wegen UE. Bei den spezifischen UE überwiegen die positiven Effekte von Talazoparib. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt ein Vorteil von Talazoparib abgeleitet.

In der Gesamtbetrachtung wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festgestellt.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und des hohen Anteils der zurückgezogenen Einwilligungserklärungen im Chemotherapiearm ist in der Kategorie Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen überwiegend von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Bezüglich der Aussagesicherheit kann daher nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

3.2.2.3 Evidenztabellen

Tabelle 36: Design der Studie EMBRACA

A PHASE 3, OPEN-LABEL, RANDOMIZED PARALLEL,2-ARM,MULTI-CENTER STUDY OF TALAZOPARIB(BMN 673) VERSUS PHYSICIAN'S CHOICE IN GERMLINE BRCA MUTATION SUBJECTS WITH LOCALLY ADVANCED AND/OR METASTATIC BREAST CANCER, WHO HAVE RECEIVED PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR METASTATIC DISEASE					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
EMBRACA 673-301, C3441009, 2013-002716-28, U1111-1155-7579	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Pretreated with ECOG 0-2 Breast Neoplasms for 2nd Line treatment	Talazoparib (N=287) ¹ Talazoparib (N=266) ³	Physician's-Choice (N=144) ² Chemotherapie nach Wahl des Arztes (N=130) ⁴	Primary: Progression-Free Survival (PFS): Independent Radiological Facility (IRF) Assessment Secondary: Overall Survival (OS)
Anmerkungen zum Studiendesign					

A PHASE 3, OPEN-LABEL, RANDOMIZED PARALLEL,2-ARM,MULTI-CENTER STUDY OF TALAZOPARIB(BMN 673) VERSUS PHYSICIAN'S CHOICE IN GERMLINE BRCA MUTATION SUBJECTS WITH LOCALLY ADVANCED AND/OR METASTATIC BREAST CANCER, WHO HAVE RECEIVED PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR METASTATIC DISEASE							
Open Label Study							
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren							
1: Patient will be randomized 2:1 to receive talazoparib oral capsules (1.0 mg) once daily for 21 continuous days							
2: Capecitabine, Eribulin, Gemcitabine or Vinorelbine							
3: Bewertungsrelevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten des Talazoparib-Arms, für die vor Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Chemotherapiearm festgelegt wurde.							
4: Bewertungsrelevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms, für die vor Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Chemotherapiearm festgelegt wurde.							

Tabelle 37: Evidenztabelle zu ‘Talazoparib vs. Chemotherapie nach ärztlicher Wahl (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin) zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen: Studie EMBRACA ’

Outcome	Talazoparib N=266		Chemotherapie nach Wahl des Arztes N=130		Effect Estimate		GRADE
Talazoparib vs. Chemotherapie nach ärztlicher Wahl (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin) zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen: Studie EMBRACA							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=266	19.6 [16.7; 22.7]	N=130	19.8 [17.6; 22.4]	HR 0.86 [0.67; 1.1]		⊕⊕⊕⊖ ^a
		199 (74.81%)		97 (74.62%)			

Outcome	Talazoparib N=266		Chemotherapie nach Wahl des Arztes N=130		Effect Estimate		GRADE
PFS - Time To Event ²	N=266	8.5 [7.1; 9.2] 173 (65.04%)	N=130	5.6 [3.3; 8.2] 74 (56.92%)	HR 0.541 [0.41; 0.72]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{3,4}	N=243	2.1 [1.5; 2.8] 166 (68.31%)	N=104	1.5 [1.4; 1.9] 69 (66.35%)	HR 0.74 [0.55; 0.99]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{3,4}	N=243	3.8 [2.3; 7.5] 139 (57.2%)	N=104	3 [1.5; 11.3] 51 (49.04%)	HR 0.93 [0.66; 1.3]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{3,4}	N=243	5.7 [4; 9.7] 130 (53.5%)	N=104	2.9 [1.6; 4.9] 61 (58.65%)	HR 0.55 [0.4; 0.75]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{3,4}	N=243	8.4 [5.6; 10.8] 122 (50.21%)	N=104	7.8 [5.1;] 36 (34.62%)	HR 0.99 [0.67; 1.45]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{3,4}	N=243	10.4 [7; 17.1] 109 (44.86%)	N=104	3.2 [1.8; 8.1] 53 (50.96%)	HR 0.54 [0.38; 0.76]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{3,4}	N=243	7.4 [4.9; 11.9] 128 (52.67%)	N=104	2.3 [1.5; 4.2] 58 (55.77%)	HR 0.6 [0.44; 0.84]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{3,4}	N=243	7.2 [5.7; 10.1] 118 (48.56%)	N=104	10.1 [3.7;] 37 (35.58%)	HR 1.03 [0.7; 1.5]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{3,4}	N=243	10.7 [8.2; 16]	N=104	[3.5;]	HR 0.79 [0.53; 1.19]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b,c}

Outcome	Talazoparib N=266		Chemotherapie nach Wahl des Arztes N=130		Effect Estimate		GRADE
		103 (42.39%)		34 (32.69%)			
EORTC QLQ-BR23 (SEST) - TTC ³	N=243	9.3 [5.8; 12.5] 119 (48.97%)	N=104	3.5 [2.1; 10.6] 50 (48.08%)	HR 0.65 [0.46; 0.92]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-BR23 (SCA) - TTC ³	N=243	37.4 [23.5;] 59 (24.28%)	N=104	12.5 [8.8;] 29 (27.88%)	HR 0.54 [0.34; 0.86]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-BR23 (SA) - TTC ³	N=243	6.9 [4.2; 14.9] 122 (50.21%)	N=104	3.9 [2.1; 11.9] 49 (47.12%)	HR 0.7 [0.5; 0.99]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{3,4}	N=243	5.7 [3.8; 7.8] 130 (53.5%)	N=104	3.3 [2.1; 5] 55 (52.88%)	HR 0.61 [0.44; 0.85]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC ^{3,4}	N=243	9.3 [7.7; 14.9] 109 (44.86%)	N=104	2.8 [2.1; 6.6] 53 (50.96%)	HR 0.51 [0.36; 0.72]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC ^{3,4}	N=243	4.6 [3.5; 6.6] 135 (55.56%)	N=104	1.7 [1.1; 3] 64 (61.54%)	HR 0.56 [0.41; 0.77]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC ^{3,4}	N=243	4.4 [3; 7.5] 141 (58.02%)	N=104	2.8 [1.7; 3.7] 56 (53.85%)	HR 0.71 [0.51; 0.98]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC ^{3,4}	N=243	10.7 [6.4; 24.3] 101 (41.56%)	N=104	3.5 [2.3; 9.9] 49 (47.12%)	HR 0.54 [0.38; 0.77]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}

Outcome	Talazoparib N=266		Chemotherapie nach Wahl des Arztes N=130		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC ^{3,4}	N=243	8.2 [4.9; 12.5] 122 (50.21%)	N=104	2.3 [1.6; 4.9] 54 (51.92%)	HR 0.6 [0.43; 0.84]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-BR23 (Body Image) - TTC ³	N=243	17.7 [11.5;] 88 (36.21%)	N=104	4.9 [2.8;] 42 (40.38%)	HR 0.56 [0.38; 0.81]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-BR23 (Sexual Activity) - TTC ³	N=243	32.8 [7.5;] 92 (37.86%)	N=104	14 [3.6;] 33 (31.73%)	HR 0.95 [0.63; 1.42]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-BR23 (Future Perspective) - TTC ³	N=243	[24.8;] 68 (27.98%)	N=104	[6.1;] 27 (25.96%)	HR 0.7 [0.44; 1.11]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
AE - TTE ^{5,6}	N=265	0.2 [0.1; 0.3] 261 (98.49%)	N=114	0.1 [0.1; 0.2] 111 (97.37%)	HR 0.824 [0.644; 1.053]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
SAE - TTE ^{6,7}	N=265	20.7 [15.3; 31.1] 95 (35.85%)	N=114	[6.7;] 33 (28.95%)	HR 0.75 [0.49; 1.13]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
AE - TTE ^{6,8}	N=265	3.5 [2.8; 4] 183 (69.06%)	N=114	2 [1.3; 3.5] 72 (63.16%)	HR 0.73 [0.55; 0.97]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
AE-Disc - TTE ^{9,10}	N=265	[;] 21 (7.92%)	N=114	[;] 10 (8.77%)	HR 0.59 [0.27; 1.27]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e}
AE - Hand-Fuß-Syndrom - TTE ^{6,11}	N=265	[;]	N=114	[;]	HR 0.05 [0.02; 0.14]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}

Outcome	Talazoparib N=266		Chemotherapie nach Wahl des Arztes N=130		Effect Estimate		GRADE
		4 (1.51%)		28 (24.56%)			
AE - Anämie - TTE ^{6,12}	N=265	18.1 [11.6;] 103 (38.87%)	N=114	[;] 5 (4.39%)	HR 7.23 [2.93; 17.79]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
AE - TTE ^{6,13}	N=265	[;] 22 (8.3%)	N=114	[;] 1 (0.88%)	HR 8.34 [1.12; 61.98]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c,e}
AE - Neutropenie - TTE ^{6,14}	N=265	[;] 50 (18.87%)	N=114	[;] 26 (22.81%)	HR 0.61 [0.38; 0.99]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
AE - Diarrhö - TTE ^{6,15}	N=265	[;] 2 (0.75%)	N=114	[11.8;] 6 (5.26%)	HR 0.12 [0.02; 0.58]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,e}
AE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - TTE ^{6,16}	N=265	[;] 2 (0.75%)	N=114	[16.5;] 8 (7.02%)	HR 0.04 [0.01; 0.32]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c,e}
AE - Augenerkrankungen - TTE ^{6,17}	N=265	[;] 35 (13.21%)	N=114	20 [20;] 21 (18.42%)	HR 0.38 [0.21; 0.68]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
AE - Parästhesie - TTE ^{6,18}	N=265	[;] 13 (4.91%)	N=114	[;] 14 (12.28%)	HR 0.23 [0.1; 0.53]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}

**Database cutoff: 12.09.2017

1: Medianes Gesamtüberleben (Monate);

2: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate);

Outcome	Talazoparib N=266	Chemotherapie nach Wahl des Arztes N=130	Effect Estimate		GRADE
3: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate); 4: Score range 0-100; 5: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt; 6: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate); 7: Schwerwiegende UE - Gesamt; 8: Schwere UE - Gesamt; 9: Therapieabbruch aufgrund von UE; 10: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate); 11: Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE); 12: Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3); 13: Thrombozytopenie CTCAE-Grad ≥ 3); 14: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3); 15: Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3); 16: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3); 17: Augenerkrankungen (SOC, UE); 18: Parästhesie (PT, UE)					
a: Großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Personen, die vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation die Studie abgebrochen haben: in der relevanten Teilpopulation 0,4 % im Talazoparib-Arm bzw. 12,3 % im Chemotherapiearm.; b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; c: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; d: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch; e: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Body Image: Body Image; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer module ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; Fatigue: Fatigue; Future Perspective: Future Perspective; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea;					

Outcome	Talazoparib N=266	Chemotherapie nach Wahl des Arztes N=130	Effect Estimate		GRADE
OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SA: Symptoms in the arm area; SAE: Serious Adverse Events; SCA: Symptoms in the chest area; SEST: Side effects of systemic therapy; Sexual Activity: Sexual Activity; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; SOC: Systemorganklasse					

3.3 Triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.3.1 Sacituzumab Govitecan versus Monochemotherapie beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.3.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 38: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Sacituzumab Govitecan beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit tripel-negativem fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit 2 oder mehr systemischen Therapien, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung
Intervention	Sacituzumab Govitecan
Evidenzgrundlage	Studie ASCENT: Sacituzumab Govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin) (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Sacituzumab Govitecan (2022))
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	Patientenberichtete Symptomatik: Vorteil (Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe) und Nachteil (Diarrhö), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖	QoL: Vorteile (körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖-⊕⊕⊕⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: Vorteil (SUE), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖	Spezifische UE: Vor- und Nachteile

3.3.1.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 39: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mind. 2 Vorthérapien)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die zuvor 2 oder mehr systemische Thérapien erhalten haben, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung.	↑↑ Vorteil im Gesamtüberleben	↑ Vorteile bei Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe und Nachteil bei Diarrhö	↑ Vorteile bei körperlicher Funktion, Rollenfunktion und emotionaler Funktion	↑ Vorteil bei schwerwiegenden UE sowie im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE	Hinweis: erheblich
ZVT	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder Gemcitabin)					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

3.3.1.2.1 Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die zuvor 2 oder mehr systemische Thérapien erhalten haben, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/762/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Trodelvy mit dem Wirkstoff Sacituzumab Govitecan.

Sacituzumab Govitecan ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Thérapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

Der Bewertung liegt die offene, randomisierte, multizentrische Phase III Studie ASCENT zugrunde, in der Sacituzumab Govitecan im Vergleich mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Wahl mit den Therapieoptionen Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin oder Gemcitabin (jeweils als Monotherapie) untersucht worden ist. Die Bewertung basiert auf Auswertungen zu einer Teilpopulation von Studienteilnehmenden, für die vor Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff im Kontrollarm gewählt wurde.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.) bestimmt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacituzumab Govitecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin. Das Ausmaß des Effektes wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Symptomatik ergeben sich für den EORTC QLQ-C30 mehrere Vorteile als auch ein Nachteil für Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Bezug auf die Lebensqualität liegen für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich positive Effekte für Sacituzumab Govitecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bei den Nebenwirkungen ergibt sich ein Vorteil für Sacituzumab Govitecan bei schwerwiegenden UE sowie im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE, wobei die positiven Effekte von Sacituzumab Govitecan überwiegen.

In der Gesamtbewertung wird für Sacituzumab Govitecan ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft.

3.3.1.3 Evidenztabellen

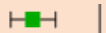
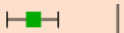
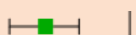
Tabelle 40: Design der Studie ASCENT

An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician Choice in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
ASCENTIMMU-132-05, 2017-003019-21	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Pretreated with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Breast Cancer for 3rd Line or >3rd Line treatment	Sacituzumab Govitecan (N=267) ¹ Sacituzumab Govitecan (N=221) ²	Treatment of Physician's Choice (TPC) (N=262) ³ Treatment of Physician's Choice (TPC) (N=224) ⁴	Primary: Progression-Free Survival (PFS) by Independent Review Committee (IRC) Assessment in Brain Metastasis Negative (BM-ve) Population Secondary: Overall Survival (OS) in BM-ve Population Secondary: Objective Response Rate (ORR) by IRC and Investigator Assessment in BM-ve Population

An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician Choice in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments					
					Secondary: Time to Objective Response by the Investigator Assessment in BM-ve Population Secondary: Any Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs), Serious Adverse Events (SAEs), and TEAEs Leading to Discontinuation of Study Drug Secondary: Change From Baseline in EORTC QLQ-C30 Score
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Participants will receive sacituzumab govitecan on Days 1 and 8 of a 21-day treatment cycle for up to 29.6 months. Participants will continue treatment until progression of disease requiring treatment discontinuation or occurrence of unacceptable adverse events (AEs).					
2: Teilpopulation der Patientinnen und Patienten des Sacituzumab Govitecan-Arms, für die vor Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde					
3: Participants will receive TPC (ie, eribulin, capecitabine, gemcitabine, or vinorelbine), administered as a single-agent regimen that is selected by the investigator before participant randomization. Participants will continue treatment until progression of disease requiring treatment discontinuation or occurrence of unacceptable AEs.					
4: Teilpopulation der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms, für die vor Randomisierung Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde					

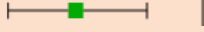
Tabelle 41: Evidenztabelle zu ‘Sacituzumab Govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin) zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die zuvor 2 oder mehr systemische Therapien erhalten

haben, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung: Studie ASCENT'

Outcome	Sacituzumab Govitecan N=221		Treatment of Physician's Choice (TPC) N=224		Effect Estimate		GRADE
Sacituzumab Govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin) zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die zuvor 2 oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung: Studie ASCENT							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=221	11.9 [10.2; 14] 165 (74.66%)	N=224	6.7 [5.7; 7.5] 190 (84.82%)	HR 0.52 [0.42; 0.65]		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event ²	N=221	4.6 [4; 5.7] 157 (71.04%)	N=224	1.6 [1.5; 2.5] 148 (66.07%)	HR 0.44 [0.34; 0.56]		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{3,4}	N=211	1.6 [1.4; 2.2] 139 (65.88%)	N=191	1.4 [1; 1.5] 110 (57.59%)	HR 0.73 [0.57; 0.95]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{3,4}	N=211	2.1 [1.6; 2.8] 136 (64.45%)	N=191	2.4 [1.6; 3.8] 76 (39.79%)	HR 1.22 [0.91; 1.62]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{3,4}	N=211	4.9 [3.5; 6.4] 109 (51.66%)	N=191	2.1 [1.4; 2.8] 84 (43.98%)	HR 0.53 [0.39; 0.72]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{3,4}	N=211	6.9 [5.3;] 82 (38.86%)	N=191	2.8 [1.9; 3.2] 75 (39.27%)	HR 0.44 [0.31; 0.61]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{3,4}	N=211	4.1 [3; 6]	N=191	3.7 [2.7;]	HR 0.75 [0.53; 1.04]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}

Outcome	Sacituzumab Govitecan N=221		Treatment of Physician's Choice (TPC) N=224		Effect Estimate		GRADE
		107 (50.71%)		62 (32.46%)			
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{3,4}	N=211	3.0 [2.1; 4.4] 122 (57.82%)	N=191	2.8 [2.1; 5.5] 71 (37.17%)	HR 1.02 [0.75; 1.38]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{3,4}	N=211	3.6 [2.6; 5.6] 109 (51.66%)	N=191	3.3 [2.1; 4.4] 72 (37.7%)	HR 0.85 [0.62; 1.15]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{3,4}	N=211	2.0 [1.4; 2.6] 134 (63.51%)	N=191	7.2 [3;] 47 (24.61%)	HR 2.28 [1.62; 3.2]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{3,4}	N=211	2.8 [2.1; 3.9] 122 (57.82%)	N=191	3.5 [2.1; 4.4] 70 (36.65%)	HR 0.99 [0.73; 1.34]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC ^{3,4}	N=211	5.9 [3.8; 8.3] 100 (47.39%)	N=191	2.1 [1.7; 3.2] 85 (44.5%)	HR 0.54 [0.4; 0.73]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC ^{3,4}	N=211	3.3 [2.8; 4.2] 117 (55.45%)	N=191	2.6 [1.9; 3.2] 74 (38.74%)	HR 0.78 [0.58; 1.06]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC ^{3,4}	N=211	2.1 [1.6; 3] 132 (62.56%)	N=224	1.4 [1.2; 1.8] 104 (54.45%)	HR 0.66 [0.5; 0.86]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC ^{3,4}	N=211	5.9 [4.9; 9.6] 90 (42.65%)	N=191	[2.1;] 58 (30.37%)	HR 0.7 [0.49; 0.99]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}

Outcome	Sacituzumab Govitecan N=221		Treatment of Physician's Choice (TPC) N=224		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC ^{3,4}	N=211	3.3 [2.3; 4.9] 113 (53.55%)	N=191	2.7 [1.8; 3.5] 82 (42.93%)	HR 0.76 [0.56; 1.02]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
AE - TTE ^{5,6}	N=213	0.1 [0.1; 0.1] 212 (99.53%)	N=212	0.1 [0.1; 0.2] 187 (97.4%)	HR 1.34 [1.1; 1.64]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,a}
SAE - TTE ^{6,7}	N=213	[;] 54 (25.35%)	N=192	8.0 [5.6;] 53 (27.6%)	HR 0.67 [0.45; 0.99]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,d}
AE - TTE ^{6,8}	N=213	1.0 [0.9; 1.4] 151 (70.89%)	N=192	1.4 [0.9; 2.3] 122 (63.54%)	HR 1 [0.78; 1.27]		⊕⊕⊕⊕ ^c
AE-Disc - TTE ^{9,10}	N=213	[;] 10 (4.69%)	N=192	[;] 9 (4.69%)	HR 0.53 [0.2; 1.39]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,e,f}
AE - Gastrointestinale Toxizität - TTE ^{6,11}	N=213	[;] 29 (13.62%)	N=192	[;] 10 (5.21%)	HR 2.22 [1.08; 4.6]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,c}
AE - TTE ^{6,12}	N=213	3.2 [1; 7.9] 115 (53.99%)	N=192	[3.7;] 68 (35.42%)	HR 1.48 [1.1; 2.01]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,c}
AE - TTE ^{6,13}	N=213	[16.4;] 32 (15.02%)	N=192	7.7 [5.3;] 46 (23.96%)	HR 0.35 [0.21; 0.56]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,c,a}
AE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - TTE ^{6,14}	N=213	1.0 [0.7; 2.2]	N=192	6.1 [3.9;]	HR 1.93 [1.44; 2.59]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,c,a}

Outcome	Sacituzumab Govitecan N=221		Treatment of Physician's Choice (TPC) N=224		Effect Estimate		GRADE
		136 (63.85%)		68 (35.42%)			
AE - allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - TTE ^{6,15}	N=213	[;] 17 (7.98%)	N=192	[6.6;] 29 (15.1%)	HR 0.34 [0.18; 0.64]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,c}
AE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - TTE ^{6,16}	N=213	[;] 24 (11.27%)	N=192	[;] 7 (3.65%)	HR 2.54 [1.09; 5.96]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,c}
AE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - TTE ^{6,17}	N=213	[;] 14 (6.57%)	N=192	[;] 26 (13.54%)	HR 0.29 [0.15; 0.58]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,c}
***Database cutoff: 23.02.2021							
1: Medianes Gesamtüberleben (Monate); 2: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate); 3: Mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate); 4: Score range 0-100; 5: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt; 6: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate); 7: Schwerwiegende UE - Gesamt; 8: Schwere UE - Gesamt; 9: Therapieabbruch aufgrund von UE; 10: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate); 11: Gastrointestinale Toxizität (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, schwere UE); 12: Neutropenie (schwere UE); 13: Neuropathie (UE);							

Outcome	Sacituzumab Govitecan N=221	Treatment of Physician's Choice (TPC) N=224	Effect Estimate		GRADE
14: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE); 15: allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE); 16: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE); 17: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE)					
a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; b: im Studienverlauf sinkender Rücklauf der Fragebogen bei deutlichen Unterschieden in der medianen Beobachtungszeit zwischen den Gruppen; c: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anteile von Personen, die keine Studienmedikation erhielten und in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden.; d: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; e: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch; f: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; Fatigue: Fatigue; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; SOC: Systemorganklasse					

3.3.2

Atezolizumab versus Monochemotherapie als Erstlinientherapie beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.3.2.1

Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 42: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Atezolizumab als Erstlinientherapie beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit triple-negativem fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit positivem PD-L1 Status (IC ≥ 1)
Intervention	Atezolizumab als Erstlinientherapie
Evidenzgrundlage	Studie IMpassion130: Atezolizumab vs. nab-Paclitaxel (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab (2020))
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	Patientenberichtete Symptomatik: Nachteil (Schmerzen), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖	QoL: keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: Nachteil (Therapieabbruch), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖-⊕⊕⊕⊖	Spezifische UE: Nachteile bzw. kein Unterschied

3.3.2.2

G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 43: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥1%)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Anhaltspunkt: nicht quantifizierbar
ZVT	Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

3.3.2.2.1 Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Atezolizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der Studie IMpassion 130 vorgelegt. In dieser wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel verglichen.

nab-Paclitaxel ist in der zu bewertenden Therapiesituation nicht zugelassen. Um einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu belegen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien im Dossier dargestellt.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator für die Nutzenbewertung herangezogen.

Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von nab-Paclitaxel in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.

Bezüglich der Mortalität liegt ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt für Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel vor.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Atezolizumab + nab-Paclitaxel für den Endpunkt „Schmerz“. Aus den weiteren Endpunkten zur Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand liegen weder Vor- noch Nachteile vor.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität.

Innerhalb der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich vereinzelt Nachteile für Atezolizumab + nab-Paclitaxel hinsichtlich des Endpunktes „Abbruch wegen UEs“ und im Detail im Bereich der spezifischen UEs.

Die Nachteile stellen den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben jedoch nicht in Frage. Aufgrund von verbleibenden, relevanten Unsicherheiten in Bezug auf den in der Studie IMpassion130 verwendeten Komparator nab-Paclitaxel kann der festgestellte Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.

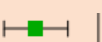
In der Gesamtschau liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

3.3.2.3 Evidenztabellen
Tabelle 44: Design der Studie IMpassion130

A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Patients With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
IMpassion130 WO29522, 2014-005490-37	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 double-blind study	Treatment-naïve with ECOG 0-1 Triple Negative Breast Cancer	Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel (N=451) ¹ Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel (N=185) ²	Placebo Plus Nab-Paclitaxel (N=451) ³ Placebo Plus Nab-Paclitaxel (N=184) ⁴	Primary: Progression Free Survival (PFS) According to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 (v1.1) in All Randomized Participants Primary: Overall Survival (OS) in All Randomized Participants
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Participants assigned to atezolizumab plus nab-paclitaxel received both agents until disease progression or unacceptable toxicity.					
2: Bewertungsrelevante Teilpopulation des Atezolizumab-Arms: Patientinnen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % der tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen.					
3: Participants assigned to placebo plus nab-paclitaxel received both agents until disease progression or unacceptable toxicity.					
4: Bewertungsrelevante Teilpopulation des Kontrollarms: Patientinnen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % der tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen.					

Tabelle 45: Evidenztabelle zu ‘Atezolizumab vs. nab-Paclitaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben: Studie IMpassion130’

Outcome	Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel N=185	Placebo Plus Nab-Paclitaxel N=184	Effect Estimate		GRADE
Atezolizumab vs. nab-Paclitaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben: Studie IMpassion130					

Outcome	Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel		Placebo Plus Nab-Paclitaxel		Effect Estimate		GRADE
	N=185		N=184				
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=185	25 [19.6; 30] 94 (50.81%)	N=184	18 [13.6; 20.1] 110 (59.78%)	HR 0.71 [0.54; 0.93]		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event ²	N=185	7.5 [6.7; 9.2] 149 (80.54%)	N=184	5.3 [3.8; 5.6] 163 (88.59%)	HR 0.63 [0.5; 0.8]		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{3,4}	N=164	1.8 [1.1; 1.9] 142 (86.59%)	N=158	1.9 [1.1; 2.7] 126 (79.75%)	HR 1.06 [0.83; 1.35]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{3,4}	N=164	3.8 [2.8; 6] 115 (70.12%)	N=158	4.3 [2.8; 5.6] 102 (64.56%)	HR 1.01 [0.77; 1.33]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{3,4}	N=164	3.1 [2; 4.6] 123 (75%)	N=158	5.1 [3.5; 7.4] 100 (63.29%)	HR 1.34 [1.03; 1.76]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{3,4}	N=164	3.9 [3.2; 5.6] 103 (62.8%)	N=158	4.8 [2.9; 7.4] 90 (56.96%)	HR 1.03 [0.78; 1.37]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{3,4}	N=164	6.6 [4.4; 12.2] 90 (54.88%)	N=158	7.3 [4; 15.6] 76 (48.1%)	HR 1.03 [0.75; 1.39]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{3,4}	N=164	4.9 [3.8; 8.4] 97 (59.15%)	N=158	4.3 [3.5; 6.1] 93 (58.86%)	HR 0.94 [0.7; 1.25]		⊕⊕⊕⊖ ^a

Outcome	Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel N=185		Placebo Plus Nab-Paclitaxel N=184		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{3,4}	N=164	4.8 [3.7; 7.8] 102 (62.2%)	N=158	5.7 [3.4; 7.6] 93 (58.86%)	HR 0.95 [0.72; 1.26]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{3,4}	N=164	4.9 [3.7; 8.3] 100 (60.98%)	N=158	6 [4.7; 9.3] 87 (55.06%)	HR 1.12 [0.84; 1.49]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-BR23 (SEST) - TTC ³	N=164	1.1 [1; 1.2] 139 (84.76%)	N=158	1.9 [1.1; 1.9] 124 (78.48%)	HR 1.18 [0.92; 1.51]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-BR23 (SCA) - TTC ³	N=164	17.4 [9.8; 24.8] 67 (40.85%)	N=158	12 [8.2;] 60 (37.97%)	HR 0.96 [0.67; 1.37]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-BR23 (SA) - TTC ³	N=164	4.6 [2.8; 5.6] 103 (62.8%)	N=158	4.1 [2.8; 7.4] 93 (58.86%)	HR 0.99 [0.75; 1.31]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EQ-5D (VAS) - TTC ³	N=161	2.8 [1.9; 3.7] 122 (75.78%)	N=151	3.7 [2.8; 5.2] 102 (67.55%)	HR 1.07 [0.82; 1.4]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{3,4}	N=164	2.9 [2.1; 3.7] 121 (73.78%)	N=158	2.8 [2.4; 3.8] 104 (65.82%)	HR 1 [0.77; 1.31]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC ^{3,4}	N=164	2.8 [1.9; 3.7] 122 (74.39%)	N=158	2.8 [2.4; 3.8] 119 (75.32%)	HR 0.91 [0.71; 1.18]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC ^{3,4}	N=164	3.1 [2.5; 4.4]	N=158	3.8 [3.1; 5.2]	HR 0.97 [0.75; 1.25]		⊕⊕⊕⊖ ^a

Outcome	Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel N=185		Placebo Plus Nab-Paclitaxel N=184		Effect Estimate		GRADE
		120 (73.17%)		116 (73.42%)			
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC ^{3,4}	N=164	6.5 [5; 9.5] 90 (54.88%)	N=158	6 [3.8; 9.6] 86 (54.43%)	HR 0.91 [0.67; 1.22]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC ^{3,4}	N=164	3 [2.8; 3.9] 117 (71.34%)	N=158	3.5 [2.8; 4.4] 108 (68.35%)	HR 0.96 [0.74; 1.26]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC ^{3,4}	N=164	2.8 [2.1; 4.7] 120 (73.17%)	N=158	2.9 [2.8; 3.8] 110 (69.62%)	HR 0.96 [0.74; 1.25]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-BR23 (Body Image) - TTC ³	N=164	[;] 38 (23.17%)	N=158	[;] 29 (18.35%)	HR 1.19 [0.73; 1.93]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-BR23 (Future Perspective) - TTC ³	N=164	3.8 [2.7; 7.4] 93 (56.71%)	N=158	4.7 [2.8; 14.3] 78 (49.37%)	HR 1.04 [0.77; 1.4]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-BR23 (Sexual Activity) - TTC ³	N=164	23.7 [14.7;] 56 (34.15%)	N=158	[12;] 54 (34.18%)	HR 0.88 [0.6; 1.28]		⊕⊕⊕⊖ ^a
SAE - TTE ^{5,6}	N=185	[;] 43 (23.24%)	N=181	[;] 31 (17.13%)	HR 1.17 [0.74; 1.87]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - TTE ^{6,7}	N=185	[;] 97 (52.43%)	N=181	[;] 73 (40.33%)	HR 1.2 [0.89; 1.63]		⊕⊕⊕⊖ ^b

Outcome	Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel N=185		Placebo Plus Nab-Paclitaxel N=184		Effect Estimate		GRADE
AE-Disc - TTE ^{8,9}	N=185	[;] 37 (20%)	N=181	[;] 13 (7.18%)	HR 2.34 [1.24; 4.41]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE - TTE ^{10,11}	N=185	[;] 185 (100%)	N=184	[;] 177 (97.79%)	HR 1.63 [1.2; 2.22]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - TTE ^{6,12}	N=185	[;] 107 (57.84%)	N=181	[;] 66 (36.46%)	HR 0.8 [0.16; 3.96]		⊕⊕⊕⊖ ^{b,d}
AE - TTE ^{6,13}	N=185	[;] 3 (1.62%)	N=181	[;] 3 (1.66%)	HR 1.2 [0.46; 3.17]		⊕⊕⊕⊖ ^{b,d}
AE - Untersuchungen - TTE ^{14,15}	N=185	[;] 10 (5.41%)	N=181	[;] 7 (3.87%)	HR 2.06 [1.02; 4.18]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - TTE ^{11,16}	N=185	[;] 26 (14.05%)	N=181	[;] 11 (6.08%)	HR 1.13 [0.92; 1.39]		⊕⊕⊕⊕

**Database cutoff: 30.12.2018

1: Medianes Gesamtüberleben (Monate);

2: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate);

3: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate);

4: Score range 0-100;

5: Schwerwiegende UE - Gesamt;

6: keine Angaben zur medianen Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate);

Outcome	Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel N=185	Placebo Plus Nab-Paclitaxel N=184	Effect Estimate		GRADE
7: Schwere UE - Gesamt; 8: Therapieabbruch aufgrund von UE; 9: keine Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate); 10: immunvermittelte UE; 11: Keine Angaben zur medianen Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate); 12: immunvermittelte SUE; 13: immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad 3-4); 14: Untersuchungen (SOC, UE CTCAE-Grad 3-4); 15: keine Angaben zur medianen Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate); 16: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt					
a: hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Personen (> 10 %); b: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; c: Auftreten konkurrierender Ereignisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch aufgrund Krankheitsverschlechterung); d: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Body Image: Body Image; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer module ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; Future Perspective: Future Perspective; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SA: Symptoms in the arm area; SAE: Serious Adverse Events; SCA: Symptoms in the chest area; SEST: Side effects of systemic therapy; Sexual Activity: Sexual Activity; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

3.3.3 Pembrolizumab versus Chemotherapie als Erstlinientherapie beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.3.3.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 46: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Pembrolizumab als Erstlinientherapie beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit triple-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit positivem PD-L1 Status (CPS ≥ 10)
Intervention	Pembrolizumab als Erstlinientherapie
Evidenzgrundlage	Studie KEYNOTE 355: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab (2022))
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	Patientenberichtete Symptomatik: Vorteil (Symptome in der Brustregion) und Nachteil (Diarrhö), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖	QoL: keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖-⊕⊕⊕⊖	Spezifische UE: Nachteil bzw. kein Unterschied

3.3.3.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 47: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-

Expression ≥ 10 (CPS), Kombination mit Chemotherapie)*

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben	↑ Vorteil im Gesamtüberleben.	↔ Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede	↔ Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.	↔ Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede	Anhaltspunkt: beträchtlich
ZVT	-eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel					
B	Erwachsene mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	ist nicht belegt
ZVT	-eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

3.3.3.2.1 Erwachsene mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben

Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel gegenüber nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/757/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.“

Der Bewertung liegt die Studie KEYNOTE 355 zugrunde, in der Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin im Vergleich zu Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin untersucht worden ist. Die Bewertung basiert auf Auswertungen zu einer Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit PL1-exprimierenden Tumor (CPS ≥ 10) entsprechend der Zulassung und der Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) vor Randomisierung.

Da der Bewertung allein Daten für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vorliegen, jedoch nicht in Kombination mit einer anderen Chemotherapie, werden diesbezüglich getrennte Aussagen zum Zusatznutzen vorgenommen:

Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Bewertung des Zusatznutzens für a)

Für die Bewertung liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich insgesamt keine relevanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Ergebnis stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Anhaltspunkt eingestuft.

Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/757/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.“

Der Bewertung liegt die Studie KEYNOTE 355 zugrunde, in der Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin im Vergleich zu Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin untersucht worden ist. Die Bewertung basiert auf Auswertungen zu einer Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit PL1-exprimierenden Tumor (CPS ≥ 10) entsprechend der Zulassung und der Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) vor Randomisierung.

Da der Bewertung allein Daten für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vorliegen, jedoch nicht in Kombination mit einer anderen Chemotherapie, werden diesbezüglich getrennte Aussagen zum Zusatznutzen vorgenommen:

- Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel
- Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Bewertung des Zusatznutzens für b): Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

3.3.3.3 Evidenztabellen

Tabelle 48: Design der Studie KEYNOTE-355

A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - (KEYNOTE-355)					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
KEYNOTE-3553475-355, 163422, MK-3475-355,	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 quadruple-blind study	Pretreated with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Triple Negative Breast	Part 1: Pembrolizumab + Nab-paclitaxel (N=11) ¹	Part 2: Placebo + Chemotherapy (N=281) ⁵	Primary: Part 2: Progression-Free Survival (PFS) - All Participants

A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - (KEYNOTE-355)					
KEYNOTE-355, 2016-001432-35		Cancer (TNBC) for 2nd Line treatment	Part 1: Pembrolizumab + Paclitaxel (N=14) ² Part 1: Pembrolizumab + Gemcitabine/Carboplatin (N=10) ³ Part 2: Pembrolizumab + Chemotherapy (N=566) ⁴ Pembrolizumab + Paclitaxel oder nabPaclitaxel (N=96) ⁶	Placebo + Paclitaxel oder nabPaclitaxel (N=47) ⁷	Primary: Part 2: Overall Survival (OS) - All Participants
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Participants receive pembrolizumab 200 mg intravenously (IV) on Day 1 of each 21-day cycle PLUS nab-paclitaxel 100 mg/m ² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle. 2: Participants receive pembrolizumab 200 mg IV on Day 1 of each 21-day cycle PLUS paclitaxel 90 mg/m ² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle. 3: Participants receive pembrolizumab 200 mg IV on Day 1 of each 21-day cycle PLUS gemcitabine/carboplatin 1000 mg/m ² (gemcitabine) and an Area Under the Curve (AUC) 2 (carboplatin) on Days 1 and 8 of each 21-day cycle. 4: Participants receive pembrolizumab 200 mg IV on Day 1 of each 21-day cycle PLUS one of three background chemotherapy regimens at investigator's discretion: 1) nab-paclitaxel 100 mg/m ² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle, 2) paclitaxel 90 mg/m ² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle, OR 3) gemcitabine/carboplatin 1000 mg/m ² (gemcitabine) and an AUC 2 (carboplatin) on Days 1 and 8 of each 21-day cycle. 5: Participants receive placebo (normal saline) IV on Day 1 of each 21-day cycle PLUS one of three background chemotherapy regimens at investigator's discretion: 1) nab-paclitaxel 100 mg/m ² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle, 2) paclitaxel 90 mg/m ² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle, OR 3) gemcitabine/carboplatin 1000 mg/m ² (gemcitabine) and an AUC 2 (carboplatin) on Days 1 and 8 of each 21-day cycle. 6: Bewertungsrelevante Teilpopulation des Interventionsarms: Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumor (CPS ≥ 10), für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit einer Taxan-Chemotherapie im Falle einer Zuteilung zur Kontrollgruppe festgelegt wurde 7: Bewertungsrelevante Teilpopulation des Kontrollarms: Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumor (CPS ≥ 10), für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit einer Taxan-Chemotherapie im Falle einer Zuteilung zur Kontrollgruppe festgelegt wurde					

Tabelle 49: Evidenztabelle zu 'Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben: KEYNOTE 355'

Outcome	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=96		Placebo + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=47		Effect Estimate		GRADE
Pembrolizumab + Chemotherapie (Paclitaxel oder nabPaclitaxel) vs. Chemotherapie (Paclitaxel oder nabPaclitaxel) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben: KEYNOTE 355							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=96	29.7 [22.8; 38.3] 61 (63.54%)	N=47	16.1 [10.5; 20.8] 39 (82.98%)	HR 0.56 [0.37; 0.84]		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event ²	N=96	9.9 [7.6; 19.7] 54 (56.25%)	N=47	5.4 [3.5; 7.4] 37 (78.72%)	HR 0.48 [0.31; 0.75]		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{3,4}	N=94	1.4 [1; 2.6] 75 (79.79%)	N=45	2.1 [1.4; 4.9] 31 (68.89%)	HR 1.14 [0.75; 1.73]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{3,4}	N=94	3.5 [1.5; 7.6] 56 (59.57%)	N=45	5.3 [1.4; 11.8] 22 (48.89%)	HR 1.12 [0.68; 1.84]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{3,4}	N=94	3.9 [3; 7.6] 57 (60.64%)	N=45	3.5 [1.4; 3.9] 32 (71.11%)	HR 0.72 [0.46; 1.11]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{3,4}	N=94	7.4 [5.5; 18.7] 44 (46.81%)	N=45	17.7 [9;] 12 (26.67%)	HR 1.57 [0.83; 2.98]		⊕⊕⊕⊕ ^a

Outcome	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=96		Placebo + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=47		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{3,4}	N=94	8.3 [3.7; 22.1] 44 (46.81%)	N=45	18.4 [5.6;] 14 (31.11%)	HR 1.49 [0.81; 2.72]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{3,4}	N=94	5.2 [3.5; 9.7] 56 (59.57%)	N=45	3.9 [3; 11.8] 24 (53.33%)	HR 1.02 [0.63; 1.65]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{3,4}	N=94	8.0 [4.9; 11.9] 48 (51.06%)	N=45	7.7 [4.9;] 16 (35.56%)	HR 1.33 [0.75; 2.36]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{3,4}	N=94	4.0 [3.5; 8.3] 55 (58.51%)	N=45	18.4 [5.6;] 14 (31.11%)	HR 1.98 [1.1; 3.58]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-BR23 (SEST) - TTC ³	N=94	1.4 [0.8; 1.4] 75 (79.79%)	N=45	1.4 [0.8; 2.1] 34 (75.56%)	HR 1.07 [0.71; 1.61]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-BR23 (SCA) - TTC ³	N=94	[12.6;] 26 (27.66%)	N=45	7.7 [3.5;] 18 (40%)	HR 0.49 [0.27; 0.91]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-BR23 (SA) - TTC ³	N=94	7.6 [5.5; 12] 50 (53.19%)	N=45	3.9 [1.5; 7.7] 26 (57.78%)	HR 0.83 [0.51; 1.33]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-BR23 (SDHL) - TTC ³	N=94	0.8 [0.8; 1.4] 70 (74.47%)	N=45	0.8 [0.7; 2.1] 34 (75.56%)	HR 1.05 [0.69; 1.58]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EQ-5D (VAS) - TTC ⁵	N=94	3.0 [1.4; 3.5]	N=45	2.1 [0.9; 5.6]	HR 1.13 [0.71; 1.78]		⊕⊕⊕⊖ ^a

Outcome	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=96		Placebo + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=47		Effect Estimate		GRADE
		66 (70.21%)		27 (60%)			
EQ-5D (VAS) - TTC ³	N=94	3.5 [1.9; 5.6] 61 (64.89%)	N=47	2.1 [1.4; 5.6] 27 (60%)	HR 0.99 [0.62; 1.56]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{3,4}	N=94	5.8 [3.6; 9.9] 55 (58.51%)	N=45	5.6 [3.5; 14.5] 22 (48.89%)	HR 0.99 [0.6; 1.63]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC ^{3,4}	N=94	6.4 [3.8; 7.7] 63 (67.02%)	N=45	5.6 [3.4; 14.5] 23 (51.11%)	HR 1.12 [0.69; 1.82]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC ^{3,4}	N=94	3.4 [1.4; 5.6] 62 (65.96%)	N=45	4.9 [1.4; 9.7] 26 (57.78%)	HR 1.21 [0.76; 1.92] RR 1.14 [0.855; 1.524]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC ^{3,4}	N=94	9.7 [5.8; 12] 47 (50%)	N=45	9.7 [4.5;] 19 (42.22%)	HR 1.2 [0.7; 2.06]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC ^{3,4}	N=94	3.5 [2.6; 5.5] 66 (70.21%)	N=45	3.9 [1.4; 7.6] 27 (60%)	HR 1.11 [0.71; 1.74]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC ^{3,4}	N=94	3.5 [1.6; 3.8] 65 (69.15%)	N=45	3.5 [1.4; 11.8] 27 (60%)	HR 1.03 [0.65; 1.61]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-BR23 (Body Image) - TTC ³	N=94	5.6 [3.5; 8.9] 50 (53.19%)	N=45	3.5 [1.4; 5.6] 27 (60%)	HR 0.71 [0.44; 1.14]		⊕⊕⊕⊕ ^a

Outcome	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=96		Placebo + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=47		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-BR23 (Sexual Activity) - TTC ³	N=94	[5.6;] 34 (36.17%)	N=45	22.7 [3.6;] 17 (37.78%)	HR 0.8 [0.44; 1.44]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-BR23 (Future Perspective) - TTC ³	N=94	11.3 [6.3;] 38 (40.43%)	N=45	25.3 [4.9;] 17 (37.78%)	HR 1.07 [0.6; 1.91]		⊕⊕⊕⊖ ^a
AE - TTE ^{6,7}	N=95	0.3 [0.1; 0.3] 93 (97.89%)	N=47	0.3 [0.1; 0.4] 45 (95.74%)	HR 0.95 [0.67; 1.36]		⊕⊕⊕⊕
SAE - TTE ^{7,8}	N=95	29.5 [20.5;] 28 (29.47%)	N=47	[19.3;] 7 (14.89%)	HR 1.86 [0.81; 4.26]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - TTE ^{7,9}	N=95	5.7 [4.2; 10.3] 61 (64.21%)	N=47	6.5 [2.8;] 23 (48.94%)	HR 1.2 [0.74; 1.94]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE-Disc - TTE ^{10,11}	N=95	[23.5;] 24 (25.26%)	N=47	[19.9;] 4 (8.51%)	HR 2.43 [0.84; 7.02]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE - TTE ^{7,12}	N=95	[;] 4 (4.21%)	N=47	[;] 0 (0%)	[;]		⊕⊕⊕⊖ ^{b,d}
AE - TTE ^{7,13}	N=95	[;] 8 (8.42%)	N=47	[;] 0 (0%)	[;]		⊕⊕⊕⊖ ^{b,d}
AE - Diarrhoe - TTE ^{7,14}	N=95	13.3 [7.6;]	N=47	21.2 [17.3;]	HR 2.28 [1.26; 6.28]		⊕⊕⊕⊖ ^b

Outcome	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=96		Placebo + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=47		Effect Estimate		GRADE
		41 (43.16%)		7 (14.89%)			
AE - Dysgeusie - TTE ^{7,15}	N=95	[;] 12 (12.63%)	N=47	[;] 0 (0%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,d}
AE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - TTE ^{7,16}	N=95	[;] (%)	N=47	[;] 0 (0%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,d}
**Database cutoff: 13.06.2021							
1: Medianes Gesamtüberleben (Monate); 2: Medianes Progressionsfreies Überleben (Monate); 3: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate); 4: Score range 0-100; 5: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte (Monate); 6: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt; 7: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate); 8: Schwerwiegende UE - Gesamt; 9: Schwere UE - Gesamt; 10: Therapieabbruch aufgrund von UE; 11: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate); 12: immunvermittelte SUE; 13: immunvermittelte schwere UE; 14: Diarrhoe (PT, UE); 15: Dysgeusie (PT, UE); 16: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE)							

Outcome	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=96	Placebo + Paclitaxel oder nabPaclitaxel N=47	Effect Estimate		GRADE
a: im Studienverlauf stark abnehmende und stark differenzielle Rückläufe der Fragebögen; b: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; c: Auftreten konkurrierender Ereignisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch aufgrund Krankheitsverschlechterung); d: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Body Image: Body Image; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer module ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; Future Perspective: Future Perspective; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SA: Symptoms in the arm area; SAE: Serious Adverse Events; SCA: Symptoms in the chest area; SDHL: Stress due to hair loss; SEST: Side effects of systemic therapy; Sexual Activity: Sexual Activity; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

3.4 HER2-positives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.4.1 Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansin beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.4.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 50: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Trastuzumab Deruxtecan beim HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit 1 HER2-gerichteten Therapie

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit einer HER2-gerichteten Therapie
Intervention	Trastuzumab Deruxtecan
Evidenzgrundlage	Studie DESTINY-Breast03: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1) (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Trastuzumab Deruxtecan (2023))
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS: Vorteil gegenüber Kontrolle
⊕⊕⊕⊕	PFS: Vorteil gegenüber Kontrolle
⊕⊕⊖⊖	Patientenberichte Symptomatik: Vorteile (Sympt. im Armbereich), Nachteile (Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊖⊖	QoL: Vorteile (Rollenfunktion, kognitive Funktion), Nachteile (Körperbild), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: Vorteile (SUE, UE CTCAE Grad ≥3) bzw. kein Unterschied (Therapieabbr.)
⊕⊕⊕⊖-⊕⊕⊖⊖	Spezifische UE: Vorteile und Nachteile gegenüber T-DM1

3.4.1.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 51: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden	↑ Vorteil im Gesamtüberleben.	↔ Vorteile bei Symptomen im Armbereich, Nachteile bei Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö. Insgesamt kein relevanter Unterschied.	↔ Vorteile bei der Rollenfunktion und kognitiven Funktion, Nachteile bei dem Körperbild. Insgesamt kein relevanter Unterschied.	↑ Vorteile in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4).	Hinweis: nicht quantifizierbar
ZVT	Trastuzumab Emtansin					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

3.4.1.2.1 Erwachsene mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/864/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan. Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen. Trastuzumab-Deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Hier wurde das Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, bewertet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Trastuzumab Emtansin bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie DESTINY-Breast03 Ergebnisse im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Aufgrund einer Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, die sich in Subgruppenanalysen zeigt (≥ 65 Jahre; < 65 Jahre), in Verbindung mit zusätzlichen Limitationen der Studie hinsichtlich der erfolgten Vortherapien verbleibt eine Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation. Hinsichtlich der Morbidität und der Lebensqualität liegt kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin vor. Für die Endpunkte SUE und schwere UE wird ein Vorteil festgestellt. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE liegt kein Unterschied vor. In Bezug auf spezifische unerwünschte Ereignisse bestehen sowohl Vor- als auch Nachteile. Insgesamt zeigen die Endpunkte der Nebenwirkungen überwiegend Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan.

Aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter besteht eine Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation. Ferner liegen Unsicherheiten bezüglich der Vortherapien der in die Studie DESTINY-Breast03 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Aus diesen Gründen lässt sich Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtbetrachtung nicht sicher quantifizieren.

Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird insgesamt ein Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet. In der Gesamtbetrachtung wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin festgestellt.

3.4.1.3 Evidenztabellen

Tabelle 52: Design der Studie DESTINY-Breast03

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
DESTINY-Breast03 DS8201-A-U302, 2018-000222-61, 183976, DESTINY-B03	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Treatment-naïve with ECOG 0-1 Breast Cancer	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (N=261) ¹	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) (N=263) ²	Primary: Progression-Free Survival (PFS) Based on Blinded Independent Central Review (BICR) in Participants With HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane Secondary: Overall Survival (OS) in Participants With HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane Secondary: Percentage of Participants With Objective Response Rate (ORR) Based on BICR and Investigator Assessment in Participants With HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane					
					Secondary: Duration of Response (DoR) Based on BICR and Investigator Assessment in Participants With HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Participants with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer participants previously treated with trastuzumab and taxane who received T-DXd as a sterile intravenous (IV) solution at a dose of 5.4 mg/kg every 3 weeks (Q3W).					
2: Participants with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer participants previously treated with trastuzumab and taxane who received T-DM1 in accordance with the approved label.					

Tabelle 53: Evidenztabelle zu ‘Trastuzumab deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben: DESTINY-Breast03’

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)		Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)		Effect Estimate		GRADE
	N=261		N=263				
Trastuzumab deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben: DESTINY-Breast03							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=261	[40.5;]	N=263	[34;]	HR 0.64 [0.47; 0.87]		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) N=261		Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) N=263		Effect Estimate		GRADE
		72 (27.59%)		97 (36.88%)			
Subgruppenanalyse zu OS nach Alter							
< 65 Jahre	N=212	[40.5;]	N=206	37.7 [30.7;]	HR 0.54 [0.39; 0.77]		
≥ 65 Jahre	N=49	26.3 [;]	N=57	[;]	HR 1.29 [0.65; 2.56]		
PFS - Time To Event ²	N=261	28.8 [22.4; 37.9] 117 (44.83%)	N=263	6.8 [5.6; 8.2] 171 (65.02%)	HR 0.33 [0.26; 0.43]		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{3,4}	N=261	5.6 [3; 9.9] 162 (62.07%)	N=263	3.6 [2.8; 5.5] 157 (59.7%)	HR 0.83 [0.67; 1.04]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{3,4}	N=261	2.8 [1.6; 3] 196 (75.1%)	N=263	9.7 [8.3; 13.9] 118 (44.87%)	HR 1.99 [1.58; 2.51]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{3,4}	N=261	8.5 [5.6; 14.5] 153 (58.62%)	N=263	6.9 [5.3; 9.8] 138 (52.47%)	HR 0.88 [0.7; 1.12]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{3,4}	N=261	23.3 [16.6;] 116 (44.44%)	N=263	15.2 [11.7; 31.8] 103 (39.16%)	HR 0.85 [0.65; 1.12]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{3,4}	N=261	19.4 [10.7;]	N=263	12.7 [7.2;]	HR 0.89 [0.69; 1.15]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) N=261		Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) N=263		Effect Estimate		GRADE
		129 (49.43%)		115 (43.73%)			
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{3,4}	N=261	4.2 [2.9; 5.6] 166 (63.6%)	N=263	10.3 [6.6; 20.5] 119 (45.25%)	HR 1.41 [1.11; 1.79]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{3,4}	N=261	5.6 [4.2; 8.3] 160 (61.3%)	N=263	8.5 [5.7; 12.9] 125 (47.53%)	HR 1.24 [0.98; 1.57]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{3,4}	N=261	27.6 [17.1;] 116 (44.44%)	N=263	[22.4;] 67 (25.48%)	HR 1.69 [1.24; 2.29]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-BR23 (SEST) - TTC ³	N=261	5.7 [4.3; 11] 153 (58.62%)	N=263	11.7 [8.3; 17] 115 (43.73%)	HR 1.23 [0.96; 1.58]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-BR23 (SCA) - TTC ³	N=261	[36.8;] 67 (25.67%)	N=263	30.9 [27.9;] 58 (22.05%)	HR 0.84 [0.59; 1.2]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-BR23 (SA) - TTC ³	N=261	10.3 [7.7; 16.7] 147 (56.32%)	N=263	5.6 [4.2; 9] 139 (52.85%)	HR 0.78 [0.62; 0.99]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EQ-5D (VAS) - TTC ⁵	N=261	31.5 [21.7;] 103 (39.46%)	N=263	15.2 [12;] 96 (36.5%)	HR 0.79 [0.59; 1.05]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{3,4}	N=261	6.9 [4.4; 10.4] 157 (60.15%)	N=263	7.2 [5.7; 10.3] 137 (52.09%)	HR 1 [0.8; 1.27]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) N=261		Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) N=263		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC ^{3,4}	N=261	22.0 [14.5; 31.5] 122 (46.74%)	N=263	17.2 [8.3;] 105 (39.92%)	HR 0.91 [0.7; 1.19]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC ^{3,4}	N=261	11.6 [6.2; 21.7] 144 (55.17%)	N=263	6.3 [4.7; 8.9] 142 (53.99%)	HR 0.75 [0.59; 0.96]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC ^{3,4}	N=261	18.5 [13; 24.9] 127 (48.66%)	N=263	11.1 [8.4; 15.2] 112 (42.59%)	HR 0.78 [0.6; 1.02]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC ^{3,4}	N=261	10.3 [8.6; 14.8] 152 (58.24%)	N=263	8.3 [4.8; 10.3] 136 (51.71%)	HR 0.78 [0.62; 1]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC ^{3,4}	N=261	7.3 [5.6; 11.8] 156 (59.77%)	N=263	8.4 [5.8; 11.7] 132 (50.19%)	HR 0.99 [0.78; 1.25]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-BR23 (Body Image) - TTC ³	N=261	16.6 [10.7; 32.2] 127 (48.66%)	N=263	31.2 [13.6;] 83 (31.56%)	HR 1.34 [1.01; 1.78]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-BR23 (Sexual Activity) - TTC ³	N=261	[;] 62 (23.75%)	N=263	[;] 57 (21.67%)	HR 0.93 [0.65; 1.34]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-BR23 (Future Perspective) - TTC ³	N=261	32.5 [28.6;] 97 (37.16%)	N=263	[21.2;] 74 (28.14%)	HR 1.02 [0.75; 1.38]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
AE - TTE ^{6,7,8}	N=257	0.1 [;]	N=261	0.2 [0.1; 0.2]	[;]		⊖⊖⊖⊖ ^c

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) N=261		Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) N=263		Effect Estimate		GRADE
		256 (99.61%)		249 (95.4%)			
SAE - TTE ^{7,9}	N=257	[;] 65 (24.9%)	N=261	27.4 [22.7;] 58 (22.05%)	HR 0.65 [0.45; 0.95]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE - TTE ^{7,10}	N=257	11.0 [7; 16.6] 145 (56.42%)	N=261	8.0 [4.2; 13.1] 135 (51.72%)	HR 0.77 [0.61; 0.98]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE-Disc - TTE ^{11,12}	N=257	[38.2;] 55 (21.4%)	N=261	[;] 24 (9.2%)	HR 1.19 [0.73; 1.94]		⊕⊕⊕⊕ ^d
AE - Thrombozytenzahl vermindert - TTE ^{7,13}	N=257	[;] 20 (7.78%)	N=261	[;] 52 (19.92%)	HR 0.32 [0.19; 0.54]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE - Erkrankung des Gastrointestinaltrakts - TTE ^{7,14}	N=257	0.1 [0.1; 0.1] 239 (93%)	N=261	2.8 [1.4; 6.5] 152 (58.24%)	HR 2.87 [2.33; 3.54]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
AE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - TTE ^{7,15}	N=257	6.0 [2.9; 14.3] 155 (60.31%)	N=261	15.1 [12.5;] 77 (29.5%)	HR 2.07 [1.57; 2.72]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
AE - Nasenbluten - TTE ^{7,16}	N=257	[;] 35 (13.62%)	N=261	[21.8;] 46 (17.62%)	HR 0.42 [0.26; 0.66]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
AE - Pyrexie - TTE ^{7,17}	N=257	[;] 39 (15.18%)	N=261	[28.4;] 42 (16.09%)	HR 0.46 [0.29; 0.74]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) N=261		Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) N=263		Effect Estimate		GRADE
AE - Unwohlsein - TTE ^{7,18}	N=257	[;] 30 (11.67%)	N=261	[;] 9 (3.45%)	HR 2.99 [1.41; 6.34]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
AE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - TTE ^{7,19}	N=257	[;] 31 (12.06%)	N=261	[;] 5 (1.92%)	HR 4.23 [1.63; 11.03]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE - Neutrophilenzahl erniedrigt - TTE ^{7,20}	N=257	[;] 41 (15.95%)	N=261	[;] 8 (3.07%)	HR 3.9 [1.82; 8.39]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE - Leukozytenzahl erniedrigt - TTE ^{7,21}	N=257	[;] 16 (6.23%)	N=261	[;] 2 (0.77%)	HR 5.48 [1.25; 24.02]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,e}
AE - Alaninaminotransferase erhöht - TTE ^{7,22}	N=257	[;] 4 (1.56%)	N=261	[;] 12 (4.6%)	HR 0.31 [0.1; 0.96]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,e}
AE - Aspartataminotransferase erhöht - TTE ^{7,23}	N=257	[;] 2 (0.78%)	N=261	[;] 14 (5.36%)	HR 0.12 [0.03; 0.55]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,e}
AE - Ermüdung - TTE ^{7,24}	N=257	[;] 15 (5.84%)	N=261	[;] 2 (0.77%)	HR 5.28 [1.19; 23.48]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,e}
AE - Übelkeit - TTE ^{7,25}	N=257	[;] 18 (7%)	N=261	[;] 1 (0.38%)	HR 17.02 [2.3; 127.7]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,e}
**Database cutoff: 23.07.2022							

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) N=261	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) N=263	Effect Estimate		GRADE
1: Medianes Gesamtüberleben (Monate); 2: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate); 3: Mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate); 4: Score range 0-100; 5: Mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Monate); 6: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt; 7: mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate); 8: keine Angaben zum HR; 9: Schwerwiegende UE - Gesamt; 10: Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) - Gesamt; 11: Therapieabbruch aufgrund von UE; 12: mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate); 13: Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs); 14: Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs); 15: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs); 16: Nasenbluten (PT, UEs); 17: Pyrexie (PT, UEs); 18: Unwohlsein (PT, UEs); 19: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs); 20: Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs); 21: Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs); 22: Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs); 23: Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs); 24: Ermüdung (PT, schwere UEs); 25: Übelkeit (PT, schwere UEs)					

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) N=261	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) N=263	Effect Estimate		GRADE
a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; b: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; c: Beurteilung des Effektes aufgrund fehlender Effektschätzung nicht möglich; d: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch; e: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Body Image: Body Image; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer module ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; Future Perspective: Future Perspective; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SA: Symptoms in the arm area; SAE: Serious Adverse Events; SCA: Symptoms in the chest area; SEST: Side effects of systemic therapy; Sexual Activity: Sexual Activity; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

3.4.2 Trastuzumab Deruxtecan versus Lapatinib +Capecitabin beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.4.2.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 54: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Trastuzumab Deruxtecan beim HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit ≥ 2 HER2-gerichteten Therapien

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit mindestens zwei HER2-gerichteten Therapien
Intervention	Trastuzumab Deruxtecan
Evidenzgrundlage	Studie DESTINY-Breast02: Trastuzumab Deruxtecan vs. Lapatinib+ Capecitabin oder Trastuzumab + Capecitabin (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Trastuzumab Deruxtecan (2023))
GRADE	
⊕⊕⊕⊖	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	Patientenberichtete Symptomatik: Vorteile (Gesundheitszustand, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brust- und Armbereich), Nachteile (Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖	QoL: Vorteile (globaler Gesundheitsstatus, körperliche, kognitive, soziale Funktion und Rollenfunktion), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3 , Therapieabbruch aufgrund von UE: Vorteil (SUE), ansonsten kein Unterschied
⊕⊕⊕⊖-⊕⊕⊕⊖	Spezifische UE: Vor- und Nachteile

3.4.2.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 55: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Trastuzumab deruxtecán (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2 basierten Therapien behandelt wurden	↑↑ Vorteil im Gesamtüberleben	↑ Vorteile in den Endpunkten Gesundheitszustand, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brust- und Armbereich; Nachteile in den Endpunkten Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen; insgesamt ein Vorteil	↑ Vorteile in den Endpunkten globaler Gesundheitsstatus, körperliche, kognitive, soziale Funktion und Rollenfunktion.	↔ keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede	Hinweis: beträchtlich
ZVT	Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe** Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom), Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabinals gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet. Hinsichtlich des Zulassungsstatus ist Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin jedoch nicht zugelassen.					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

3.4.2.2.1 Erwachsene Patienten mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2 basierten Therapien behandelt wurden

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/863/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Enhertu mit dem Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan.

Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen. Trastuzumab-Deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Trastuzumab-Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom), Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin als geeignete Komparatoren benannt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie DESTINY-Breast02 vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan feststellen, der als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes gewertet wird. In der Gesamtschau liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ebenfalls ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der positiven Effekte auf die Morbidität und Lebensqualität für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vorliegt.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Trastuzumab-Deruxtecan einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest. Die Aussagekraft wird als Hinweis eingestuft.

3.4.2.3 Evidentabellen

Tabelle 56: Design der Studie DESTINY-Breast02

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
DESTINY-Breast02DS8201-A-U301, 2018-000221-31, 184017, DESTINY-Breast02	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Pretreated with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Breast Cancer for 2nd Line treatment	Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) (N=406) ¹	Trastuzumab+capecitabine (N=91) ² Lapatinib+capecitabine (N=111) ³ Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N=202) ⁴	Secondary: Overall Survival (OS) in Participants With HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Participants Previously Treated With Trastuzumab Emtansine
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: HER2 positive, unresectable and/or metastatic breast cancer participants previously treated with standard of care HER2 therapies, including ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), randomized to treatment with Trastuzumab deruxtecan					
2: HER2 positive, unresectable and/or metastatic breast cancer participants previously treated with standard of care HER2 therapies, including ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), randomized to investigator's choice treatment with Trastuzumab/capecitabine					
3: HER2 positive, unresectable and/or metastatic breast cancer participants previously treated with standard of care HER2 therapies, including ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), randomized to investigator's choice treatment with Lapatinib/capecitabine					
4: HER2 positive, unresectable and/or metastatic breast cancer participants previously treated with standard of care HER2 therapies, including ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), randomized to investigator's choice treatment with Trastuzumab/capecitabine or with Lapatinib/capecitabine					

Tabelle 57: Evidenztabelle zu 'Trastuzumab deruxtecán vs Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Trastuzumab + Capecitabin, Lapatinib + Capecitabin) zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben: DESTINY-Breast02 '

Outcome	Trastuzumab deruxtecán (DS-8201a) N=406		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=202		Effect Estimate		GRADE
Trastuzumab deruxtecán vs Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Trastuzumab + Capecitabin, Lapatinib + Capecitabin) zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben: DESTINY-Breast02							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=406	39.2 [32.7;] 143 (35.22%)	N=202	26.5 [21;] 86 (42.57%)	HR 0.66 [0.5; 0.86]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
PFS - Time To Event ^{2,3}	N=406	17.8 [14.3; 20.8]	N=202	6.9 [5.5; 8.4]	HR 0.3589 [0.284; 0.4535]		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{4,5}	N=406	2.9 [2.8; 4.2] 279 (68.72%)	N=202	1.9 [1.5; 2.9] 129 (63.86%)	HR 0.82 [0.66; 1.01]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{4,5}	N=406	1.5 [1.5; 1.8] 296 (72.91%)	N=202	3 [1.7; 4.4] 111 (54.95%)	HR 1.3 [1.04; 1.62]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{4,5}	N=406	8.5 [6; 11.2] 222 (54.68%)	N=202	2.8 [1.9; 3.5] 117 (57.92%)	HR 0.58 [0.46; 0.73]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{4,5}	N=406	15.6 [12.6; 21.7] 180 (44.33%)	N=202	11.6 [8;] 74 (36.63%)	HR 0.86 [0.65; 1.13]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) N=406		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=202		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{4,5}	N=406	13.4 [9.9; 16.7] 193 (47.54%)	N=202	5.8 [4.3; 9.2] 91 (45.05%)	HR 0.68 [0.52; 0.87]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{4,5}	N=406	5.5 [3; 7.3] 252 (62.07%)	N=202	2.9 [1.7; 4.4] 108 (53.47%)	HR 0.83 [0.66; 1.04]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{4,5}	N=406	5.5 [4.3; 6.3] 251 (61.82%)	N=202	18.7 [8.1;] 69 (34.16%)	HR 1.62 [1.24; 2.13]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{4,5}	N=406	9.7 [7.8; 13] 218 (53.69%)	N=202	1.5 [1.5; 1.8] 128 (63.37%)	HR 0.4 [0.32; 0.51]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-BR23 (SEST) - TTC ⁴	N=406	5.1 [4.2; 6.9] 239 (58.87%)	N=202	5.8 [; 1.26] 90 (44.55%)	HR 1.07 [0.84; 1.37]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-BR23 (SCA) - TTC ⁴	N=406	[27.8;] 109 (26.85%)	N=202	18.4 [12.5;] 60 (29.7%)	HR 0.58 [0.42; 0.81]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-BR23 (SA) - TTC ⁴	N=406	10 [6.9; 13.9] 206 (50.74%)	N=202	4.4 [2.8; 6.1] 102 (50.5%)	HR 0.62 [0.48; 0.79]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EQ-5D (VAS) - TTC ⁶	N=406	19.4 [17.1; 24.9] 158 (38.92%)	N=202	7.3 [5.6; 11.3] 85 (42.08%)	HR 0.56 [0.43; 0.74]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) N=406		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=202		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{4,5}	N=406	7 [5; 10] 232 (57.14%)	N=202	2.9 [1.9; 4.2] 123 (60.89%)	HR 0.58 [0.46; 0.72]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC ^{4,5}	N=406	11.4 [8.6; 15.4] 211 (51.97%)	N=202	4.3 [3.1; 6] 109 (53.96%)	HR 0.61 [0.48; 0.79]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC ^{4,5}	N=406	5.6 [4.3; 8.6] 240 (59.11%)	N=202	2.9 [1.8; 4.2] 116 (57.43%)	HR 0.68 [0.54; 0.86]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC ^{4,5}	N=406	10.2 [7.9; 13.9] 206 (50.74%)	N=202	7.2 [5.5; 10.6] 86 (42.57%)	HR 0.91 [0.7; 1.17]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC ^{4,5}	N=406	6.9 [5.5; 9.7] 229 (56.4%)	N=202	3.3 [2.8; 5.7] 111 (54.95%)	HR 0.71 [0.56; 0.898]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC ^{4,5}	N=406	7.2 [5.6; 10.4] 225 (55.42%)	N=202	3.3 [1.9; 6.1] 109 (53.96%)	HR 0.72 [0.57; 0.91]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-BR23 (Body Image) - TTC ⁴	N=406	13.5 [8.1; 22.9] 187 (46.06%)	N=202	10.6 [5.5; 17.1] 75 (37.13%)	HR 0.91 [0.69; 1.2]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
EORTC QLQ-BR23 (Sexual Activity) - TTC ⁴	N=406	[;] 110 (27.09%)	N=202	[;] 44 (21.78%)	HR 1.07 [0.75; 1.53]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) N=406		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=202		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-BR23 (Future Perspective) - TTC ⁴	N=406	32.5 [20.7;] 158 (38.92%)	N=202	12.5 [6.9;] 71 (35.15%)	HR 0.82 [0.62; 1.09]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
AE - TTE ^{7,8}	N=404	0.1 [0.1; 0.1] 403 (99.75%)	N=195	0.2 [0.2; 0.3] 185 (94.87%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^f
SAE - TTE ^{8,9}	N=404	[35.4;] 103 (25.5%)	N=195	[15.7;] 46 (23.59%)	HR 0.7 [0.49; 0.9994]		⊕⊕⊕⊕ ^g
AE - TTE ^{8,10}	N=404	11 [7; 16.3] 213 (52.72%)	N=195	9.9 [5.1; 15.7] 86 (44.1%)	HR 0.92 [0.71; 1.18]		⊕⊕⊕⊕ ^g
AE-Disc - TTE ^{11,12}	N=404	[;] 80 (19.8%)	N=195	[;] 19 (9.74%)	HR 1.08 [0.65; 1.81]		⊕⊕⊕⊕ ^g
AE - Diarrhö - TTE ^{8,13}	N=404	[;] 11 (2.72%)	N=195	[;] 14 (7.18%)	HR 0.23 [0.1; 0.54]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,h}
AE - Herzerkrankungen - TTE ^{8,14,15}	N=404	[;] 2 (0.5%)	N=195	[;] 4 (2.05%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,h,f}
AE - Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom - TTE ^{8,16}	N=404	[;] 1 (0.25%)	N=195	[;] 20 (10.26%)	HR 0.02 [0.003; 0.14]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,h}
AE - Asthenie - TTE ^{8,17}	N=404	[;]	N=195	[;]	HR 7.92 [1.06; 59.23]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,h}

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) N=406		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=202		Effect Estimate		GRADE
		20 (4.95%)		1 (0.51%)			
AE - Ermüdung - TTE ^{8,18}	N=404	[;] 16 (3.96%)	N=195	[;] 1 (0.51%)	HR 6.48 [0.86; 49.03]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,h}
AE - Leukozytenzahl erniedrigt - TTE ^{8,19}	N=404	[;] 21 (5.2%)	N=195	[;] 0 (0%)	[0;]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,h}
AE - Verminderte Neutrophilenzahl - TTE ^{8,20}	N=404	[;] 43 (10.64%)	N=195	[;] 4 (2.05%)	HR 3.93 [1.4; 11.02]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,h}
AE - Übelkeit - TTE ^{8,21}	N=404	0.2 [0.2; 0.4] 293 (72.52%)	N=195	[12.1;] 73 (37.44%)	HR 2.7 [2.09; 3.5]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,g}
AE - Erbrechen - TTE ^{8,22}	N=404	[24;] 152 (37.62%)	N=195	[;] 25 (12.76%)	HR 2.89 [1.89; 4.42]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,g}
AE - Obstipation - TTE ^{8,23}	N=404	[22.8;] 142 (35.15%)	N=195	[;] 21 (10.77%)	HR 2.93 [1.85; 4.64]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,g}
AE - Stomatitis - TTE ^{8,24}	N=404	[;] 45 (11.14%)	N=195	[;] 36 (18.46%)	HR 0.36 [0.23; 0.58]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,g}
AE - Alopezie - TTE ^{8,25}	N=404	[;] 150 (37.13%)	N=195	[;] 8 (4.1%)	HR 9.72 [4.77; 19.81]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,g}

Outcome	Trastuzumab deruxtecán (DS-8201a) N=406		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=202		Effect Estimate		GRADE
AE - Hautausschlag - TTE ^{8,26}	N=404	[;] 27 (6.68%)	N=195	[;] 22 (11.28%)	HR 0.45 [0.25; 0.798]		⊕⊕⊕⊖ ^{d,g}
AE - Kopfschmerzen - TTE ^{8,27}	N=404	[38.9;] 80 (19.8%)	N=195	[;] 12 (6.15%)	HR 2.55 [1.38; 4.71]		⊕⊕⊕⊖ ^{d,g}

**Database cutoff: 29.06.2022

- 1: Medianes Gesamtüberleben (Monate);
- 2: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate);
- 3: keine Informationen zu Anteil an Ereignissen und Zensierungen;
- 4: Mediane Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate);
- 5: Score range 0-100;
- 6: Mediane Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Monate);
- 7: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt;
- 8: mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate);
- 9: Schwerwiegende UE - Gesamt;
- 10: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Gesamt;
- 11: Therapieabbruch aufgrund von UE;
- 12: mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate);
- 13: Diarrhö (PT, schwere UE);
- 14: Herzerkrankungen (SOC, schwere UE);
- 15: Berechnungen zum HR, KI sowie p-Wert nicht vorliegend;
- 16: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT, schwere UE);
- 17: Asthenie (PT, schwere UE);

Outcome	Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) N=406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N=202	Effect Estimate		GRADE
18: Ermüdung (PT, schwere UE); 19: Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UE); 20: Verminderte Neutrophilenzahl (PT, schwere UE); 21: Übelkeit (PT, UE); 22: Erbrechen (PT, UE); 23: Obstipation (PT, UE); 24: Stomatitis (PT, UE); 25: Alopezie (PT, UE); 26: Hautausschlag (PT, UE); 27: Kopfschmerzen (PT, UE)					
a: Hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die frühzeitig zensiert wurden. Zusätzlich besteht ein großer Unterschied in den Zensierungsanteilen zwischen den Behandlungsarmen; b: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Sinne eines Treatment Switchings Trastuzumab-Deruxtecan als eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben; keine Angaben zu den Zeitpunkten und zu den Gründen des Wechsels; c: fehlende Informationen zu Ereignissen und Zensierungen, die die Beurteilung der Aussagesicherheit einschränken; d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; e: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; f: Beurteilung des Effektes aufgrund fehlender Effektschätzung nicht möglich; g: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung; h: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Body Image: Body Image; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer module ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; Future Perspective: Future Perspective; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SA: Symptoms in the arm area; SAE: Serious Adverse Events; SCA: Symptoms in the chest area; SEST: Side effects of systemic therapy; Sexual Activity: Sexual Activity; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

3.4.3 Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin versus Trastuzumab + Capecitabin beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Drittlinientherapie)

3.4.3.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 58: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin beim HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit ≥ 2 HER2-gerichteten Therapien

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit mindestens 2 HER2-gerichteten Therapien
Intervention	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (als Drittlinientherapie)
Evidenzgrundlage	Studie HER2CLIMB: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Tucatinib (2021))
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	Allgemeiner Gesundheitszustand: kein Unterschied
⊕⊕⊕⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: kein Unterschied
⊕⊕⊕⊖-⊕⊕⊕⊖	Spezifische UE: Vorteil und Nachteile

3.4.3.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 59: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit

Trastuzumab und Capecitabin)¹

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben	↑↑ Vorteil im Gesamtüberleben.	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	Ø Es liegen keine Daten vor.	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; im Detail Nachteil bei Diarrhoe und Vorteil bei Dyspnoe	Anhaltspunkt: beträchtlich
ZVT	Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stellen die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit HR-negativem Mammakarzinom) und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin geeignete Komparatoren dar. Die Arzneimitteltherapie mit Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

3.4.3.2.1 Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben**Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/663/>)**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tukysa in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin. Tukysa ist zugelassen in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als geeignete Komparatoren benannt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden randomisierten und kontrollierten Studie HER2CLIMB vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor, da in der Studie HER2CLIMB keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen kann für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab + Capecitabin weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen statistisch signifikante Unterschiede vor, die sowohl ein Vorteil als auch Nachteile aufzeigen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben keine Nachteile bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Es liegen keine Daten zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie HER2CLIMB vor. Diese Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

3.4.3.3 Evidenztabellen
Tabelle 60: Design der Studie HER2CLIMB

Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs Placebo in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
HER2CLIM BONT-380-206, 2015-002801-12	Randomized, Parallel Assignment, Phase 2 quadruple-blind study	Treatment-naïve with Stage 3 and ECOG 0-1 HER2 Positive Breast Cancer	Tucatinib in combination with capecitabine & trastuzumab (N=410) ¹	Placebo in combination with capecitabine & trastuzumab (N=202) ²	Primary: Progression-free Survival (PFS) Per RECIST 1.1 as Determined by Blinded Independent Central Review (BICR) Secondary: Overall Survival (OS) at Time of Primary Analysis
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Tucatinib + capecitabine + trastuzumab					
2: Placebo + capecitabine + trastuzumab					

Tabelle 61: Evidenztabelle zu ‘Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben: Studie HER2CLIMB’

Outcome	Tucatinib in combination with capecitabine & trastuzumab		Placebo in combination with capecitabine & trastuzumab		Effect Estimate		GRADE
	N=410		N=202				
Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben: Studie HER2CLIMB							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=410	21.9 [18.3; 31] 130 (31.71%)	N=202	17.4 [13.6; 19.9] 85 (42.08%)	HR 0.66 [0.5; 0.88]		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Tucatinib in combination with capecitabine & trastuzumab N=410		Placebo in combination with capecitabine & trastuzumab N=202		Effect Estimate		GRADE
	N=410		N=202				
PFS - Time To Event ²	N=410	8.1 [7.6; 9.6] 198 (48.29%)	N=202	5.5 [4.3; 6.9] 112 (55.45%)	HR 0.535 [0.42; 0.682]		⊕⊕⊕⊕
EQ-5D (VAS) - TTC ³	N=217	[7.6;] 73 (33.64%)	N=112	5.8 [4.3;] 42 (37.5%)	HR 0.81 [0.55; 1.18]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EQ-5D (VAS) - TTC ⁴	N=217	[7.7;] 71 (32.72%)	N=112	6.7 [4.3;] 40 (35.71%)	HR 0.82 [0.56; 1.21]		⊕⊕⊕⊖ ^a
AE - TTE ^{5,6}	N=404	0.13 [0.13; 0.16] 401 (99.26%)	N=197	0.26 [0.2; 0.33] 191 (96.95%)	HR 1.548 [1.29; 1.858]		⊕⊕⊕⊕
SAE - TTE ^{6,7}	N=404	30.94 [21.39;] 104 (25.74%)	N=197	[11.04;] 53 (26.9%)	HR 0.81 [0.58; 1.14]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - TTE ^{6,8}	N=404	4.80 [3.55; 7.98] 223 (55.2%)	N=197	9.03 [4.14; 10.45] 96 (48.73%)	HR 1.1 [0.87; 1.41]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE-Disc - TTE ^{9,10}	N=404	[;] 45 (11.14%)	N=197	18.2 [16.26;] 19 (9.64%)	HR 0.95 [0.55; 1.64]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - TTE ^{6,11}	N=404	0.23 [0.2; 0.26] 382 (94.55%)	N=197	0.49 [0.43; 0.72] 162 (82.23%)	HR 1.91 [1.57; 2.31]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - Diarrhö - TTE ^{6,12}	N=404	0.49 [0.43; 0.53]	N=197	3.48 [2.14; 6.01]	HR 2.39 [1.92; 2.99]		⊕⊕⊕⊖ ^b

Outcome	Tucatinib in combination with capecitabine & trastuzumab N=410		Placebo in combination with capecitabine & trastuzumab N=202		Effect Estimate		GRADE
		327 (80.94%)		105 (53.3%)			
AE - Alanin-Aminotransferase erhöht - TTE ^{6,13}	N=404	[;] 22 (5.45%)	N=197	[;] 1 (0.51%)	HR 10.62 [1.43; 78.79]		⊕⊕⊕⊖ ^{b,d}
AE - Aspartat-Aminotransferase erhöht - TTE ^{6,14}	N=404	[;] 18 (4.46%)	N=197	[;] 1 (0.51%)	HR 8.81 [1.18; 65.94]		⊕⊕⊕⊖ ^{b,d}
AE - Dyspnoe - TTE ^{6,15}	N=404	[;] 7 (1.73%)	N=197	[;] 10 (5.08%)	HR 0.31 [0.12; 0.83]		⊕⊕⊕⊖ ^{b,d}

**Database cutoff: 03.09.2019

- 1: Medianes Gesamtüberleben (Monate);
- 2: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate);
- 3: Mediane Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte (Monate);
- 4: Mediane Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate);
- 5: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt;
- 6: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate);
- 7: Schwerwiegende UE - Gesamt;
- 8: Schwere UE - Gesamt;
- 9: Therapieabbruch aufgrund von UE;
- 10: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate);
- 11: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE);
- 12: Diarrhö (PT, UE);
- 13: Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UE);

Outcome	Tucatinib in combination with capecitabine & trastuzumab N=410	Placebo in combination with capecitabine & trastuzumab N=202	Effect Estimate		GRADE
14: Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UE); 15: Dyspnoe (PT, schwere UE)					
a: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; b: unterschiedliche Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung; c: Auftreten konkurrierender Ereignisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch aufgrund Krankheitsverschlechterung); d: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

3.4.4 Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin versus Trastuzumab + Capecitabin beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Zweitlinientherapie)

3.4.4.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 62: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin beim HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit 1 gegen HER2-gerichteten Therapie

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit 1 HER2-gerichteten Therapie
Intervention	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (als Zweitlinientherapie)
Evidenzgrundlage	Indirekte Evidenz für Zweitlinientherapie basierend auf RCT „HER2CLIMB“ zu Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin in der Drittlinientherapie ¹⁾ (Quelle für Evidenz bei Drittlinientherapie: Nutzenbewertungsverfahren zu Tucatinib (2021))

Zusammenfassung	
GRADE	
⊕⊕⊕⊖	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊖⊖	Allgemeiner Gesundheitszustand: kein Unterschied
⊕⊕⊖⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: kein Unterschied
⊕⊕⊖⊖-⊕⊖⊖⊖	Spezifische UE: Vorteil und Nachteile

1) Es liegen keine RCT-Daten zu Tucatinib bei Patientinnen mit HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit nur 1 HER2-gerichteten Therapie vor (Zweitlinientherapie). Es wird die indirekte Evidenz aus der Drittlinientherapie basierend auf der HER2CLIMB-Studie (siehe Kapitel 3.4.3) herangezogen. Die abweichende Population führt zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit um 1 Stufe aufgrund von Indirektheit im Vergleich zur Bewertung für die Fragestellung in der Drittlinientherapie.

3.4.5

Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin versus Trastuzumab Deruxtecan oder Trastuzumab Emtansin beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit asymptomatischen Hirnmetastasen (≥ Zweitlinientherapie)

3.4.5.1

Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 63: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin beim HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit asymptomatischen Hirnmetastasen nach Vorbehandlung mit ≥ 1 HER2-gerichteten Therapie

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und asymptomatischen Hirnmetastasen nach Vorbehandlung mit mindestens 1 HER2-gerichteten Therapie
Intervention	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin

Zusammenfassung	
Evidenzgrundlage	Indirekte Evidenz basierend auf RCT „HER2CLIMB“ zu Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin in der Drittlinientherapie ¹⁾ (Quelle für Evidenz bei Drittlinientherapie: Nutzenbewertungsverfahren zu Tucatinib (2021))
GRADE	
⊕⊕⊕⊖	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	PFS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊖⊖⊖	Allgemeiner Gesundheitszustand: kein Unterschied
⊕⊖⊖⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3 , Therapieabbruch aufgrund von UE: kein Unterschied
⊕⊖⊖⊖	Spezifische UE: Vorteil und Nachteile

- 1) Die abweichende Studienpopulation und der abweichende Komparator in der Studie HER2CLIMB im Vergleich zur vorliegenden PICO-Fragestellung führt zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit um 2 Stufen aufgrund von Indirektheit. In der herangezogenen Studie HER2CLIMB-Studie wurden Patientinnen mit mindestens zwei HER2-gerichteten Vorthérapien untersucht. Personen mit nur einer HER2-gerichteten Vorthérapie waren nicht eingeschlossen. Ca. 48 % der Studienteilnehmenden wiesen zu Studienbeginn Hirnmetastasen auf, die entweder behandelt und stabil, behandelt und progredient oder unbehandelt waren. Die detaillierten Ergebnisse der Studie HER2CLIMB und die Bewertung der Studiendaten für die Drittlinientherapie ist in Kapitel 3.4.3 abbildet.

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Fragestellung zu Elacestrant beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	4
Tabelle 2: PICO-Fragestellung zu Capivasertib beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	4
Tabelle 3: PICO-Fragestellung zu Sacituzumab govitecan beim HR-positiven/HER negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	5
Tabelle 4: PICO-Fragestellung zu Trastuzumab Deruxtecan beim HR-positiven/HER low Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	5
Tabelle 5: PICO-Fragestellung zu Olaparib beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation.....	5
Tabelle 6: PICO-Fragestellung zu Talazoparib beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation.....	6
Tabelle 7: PICO-Fragestellung zu Sacituzumab govitecan beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	6
Tabelle 8: PICO-Fragestellung zu Atezolizumab beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	6
Tabelle 9: PICO-Fragestellung zu Pembrolizumab beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	7
Tabelle 10: PICO-Fragestellung 1 zu Trastuzumab Deruxtecan beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	7
Tabelle 11: PICO-Fragestellung 2 zu Trastuzumab Deruxtecan beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	7
Tabelle 12: PICO-Fragestellung zu Tucatinib beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	8
Tabelle 13: PICO-Fragestellung zu Tucatinib als Zweitlinientherapie beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	8
Tabelle 14: PICO-Fragestellung zu Tucatinib beim HER2-positiven Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit asymptomatischen Hirnmetastasen.....	8
Tabelle 15: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Elacestrant beim HR-positiven / HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom.....	11
Tabelle 16: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1-Mutation, nach min. 1 Vortherapie)'	12
Tabelle 17: Design der Studie EMERALD	16

Tabelle 18: Evidenztabelle zu 'Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors: Studie EMERALD'	17
Tabelle 19: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Sacituzumab Govitecan beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom	22
Tabelle 20: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Sacituzumab govitecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vorthérapien)'	23
Tabelle 21: Design der Studie EVER-132-002	25
Tabelle 22: Evidenztabelle zu 'Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben: Studie EVER-132-002'	27
Tabelle 23: Design der Studie TROPiCS-02	31
Tabelle 24: Evidenztabelle zu 'Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Gemcitabin zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben: Studie TROPiCS-02 '	33
Tabelle 25: Evidenztabelle zu 'Sacituzumab govitecan vs. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben: Metaanalyse (TROPiCS-02 und EVER-132-002)'	38
Tabelle 26: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Trastuzumab Deruxtecan beim HR-positiven/HER2-low Mammakarzinom (nach Chemotherapiebehandlung)	42
Tabelle 27: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, vorbehandelt)'	43
Tabelle 28: Design der Studie DESTINY-Breast04	45
Tabelle 29: Evidenztabelle zu 'Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel) zur Behandlung Erwachsener mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist: Studie DESTINY-BREAST04 '	45

Tabelle 30: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Olaparib beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation	52
Tabelle 31: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, HER2-)	53
Tabelle 32: Design der Studie OlympiAD	54
Tabelle 33: Evidenztabelle zu 'Olaparib vs. Chemotherapie nach ärztlicher Wahl (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin) zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, es sei denn, sie waren ungeeignet für diese Behandlungen: Studie OlympiAD'	55
Tabelle 34: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Talazoparib beim HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation	58
Tabelle 35: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-) '	59
Tabelle 36: Design der Studie EMBRACA.....	61
Tabelle 37: Evidenztabelle zu 'Talazoparib vs. Chemotherapie nach ärztlicher Wahl (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin) zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen: Studie EMBRACA '	62
Tabelle 38: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Sacituzumab Govitecan beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	69
Tabelle 39: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mind. 2 Vortherapien)'	70
Tabelle 40: Design der Studie ASCENT	71
Tabelle 41: Evidenztabelle zu 'Sacituzumab Govitecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin) zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die zuvor 2 oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung: Studie ASCENT'	72
Tabelle 42: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Atezolizumab als Erstlinientherapie beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	78
Tabelle 43: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression $\geq 1\%$)'	79
Tabelle 44: Design der Studie IMpassion130	81
Tabelle 45: Evidenztabelle zu 'Atezolizumab vs. nab-Paclitaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-	

negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben: Studie IMpassion130'....	81
Tabelle 46: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Pembrolizumab als Erstlinientherapie beim triple negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	87
Tabelle 47: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Kombination mit Chemotherapie)'.....	87
Tabelle 48: Design der Studie KEYNOTE-355	90
Tabelle 49: Evidenztabelle zu 'Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben: KEYNOTE 355'	92
Tabelle 50: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Trastuzumab Deruxtecan beim HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit 1 HER2-gerichteten Therapie.....	98
Tabelle 51: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie)'.....	99
Tabelle 52: Design der Studie DESTINY-Breast03	100
Tabelle 53: Evidenztabelle zu 'Trastuzumab deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben: DESTINY-Breast03'	101
Tabelle 54: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Trastuzumab Deruxtecan beim HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit ≥ 2 HER2-gerichteten Therapien.....	109
Tabelle 55: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien)'	110
Tabelle 56: Design der Studie DESTINY-Breast02	112
Tabelle 57: Evidenztabelle zu 'Trastuzumab deruxtecan vs Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Trastuzumab + Capecitabin, Lapatinib + Capecitabin) zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben: DESTINY-Breast02 '	114
Tabelle 58: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin beim HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit ≥ 2 HER2-gerichteten Therapien.....	121
Tabelle 59: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin)'	121

Tabelle 60: Design der Studie HER2CLIMB	124
Tabelle 61: Evidenztabelle zu 'Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben: Studie HER2CLIMB'	124
Tabelle 62: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin beim HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit 1 gegen HER2-gerichteten Therapie	127
Tabelle 63: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin beim HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit asymptomatischen Hirnmetastasen nach Vorbehandlung mit ≥ 1 HER2-gerichteten Therapie	128