

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.11.2021

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|------------------------------------------------------------------|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 12 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 12 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 12 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 13 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 13 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 12 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 13 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Zusammensetzung von Sacituzumab Govitecan..... | 8 |
| Abbildung 2: Chemische Struktur von Sacituzumab Govitecan bestehend aus drei Komponenten | 9 |
| Abbildung 3: Wirkmechanismus von Sacituzumab Govitecan..... | 11 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADC | Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate) |
| ADP | Adenosin Diphosphat |
| AGO | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BRCA1/2 | BRCA1/2 |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid) |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ER | Östrogen-Rezeptor (Estrogen Receptor) |
| FOLFIRI | Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan |
| HER2 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) |
| HR-positiv | Hormonrezeptor-positiv |
| IgG | Immunglobulin G |
| mTNBC | Metastasierter TNBC |
| n | Anzahl |
| PALB2 | Partner And Localizer of BRCA2 |
| PARP | Poly(ADP-Ribose)-Polymerase |
| PD-L1 | Programmed Death Ligand 1 |
| PgR | Progesteron-Rezeptor |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SG | Sacituzumab Govitecan |
| TNBC | Triple-negativer Brustkrebs (Triple-Negative Breast Cancer) |
| Topo I | Topoisomerase I |
| Trop-2 | Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trophoblast Cell-Surface Antigen 2) |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|----------------------------------------------------|------------------------------|
| Wirkstoff: | Sacituzumab Govitecan |
| Handelsname: | Trodelvy® |
| ATC-Code: | L01FX17 |
| ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 17604305 | EU/1/21/1592/001 | Sacituzumab Govitecan 200 mg Pulver | 1 Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des triple-negativen Brustkrebs

Trodelvy® (Sacituzumab Govitecan, SG) ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung [1]. Bei SG handelt es sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate, ADC).

Triple-negativer Brustkrebs (Triple-Negative Breast Cancer, TNBC) ist dadurch gekennzeichnet, dass keine bzw. eine nur sehr geringe Expression des Östrogen-Rezeptors (Estrogen Receptor, ER), Progesteron-Rezeptors (PgR) oder des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2) vorliegt [2]. Die in Deutschland übliche Definition eines TNBC basiert auf der immunohistochemischen pathologischen Untersuchung mit dem Ergebnis ER<1%, PgR<1% und HER2-Negativität [3]. International werden die Tumoren mit einer ER-Expression ≤10% – die so genannten niedrig ER-positiven Tumoren – charakteristisch dem TNBC gleichgesetzt, da sie auf Ebene der Genexpression sowie im prognostischen Verhalten dem TNBC entsprechen [3, 4].

Da somit weder eine endokrine noch eine zielgerichtete anti-HER2-Therapie zur Verfügung steht, sind die therapeutischen Möglichkeiten für Patient/-innen mit TNBC begrenzt [5]. Zumindest für einen Teil der Patient/-innen stehen seit 2019 auch zielgerichtete Therapien zur Verfügung. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel ist zur Behandlung für Patient/-innen mit TNBC mit einer Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression ≥1% in der Erstlinie zugelassen [6]. Für bereits vorbehandelte Patient/-innen mit Kontraindikationen gegen ein Anthrazyklin/Taxan mit HER2-negativen Tumoren und einer BRCA1/2 (BRCA1/2)-Mutation sind die Poly(Adenosin Diphosphat [ADP]-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib eine wirksame Behandlungsoption [7, 8]. Diese relativ neuen Wirkstoffe sind allerdings nur für Patient/-innen mit einer nachgewiesenen PD-L1-Expression ≥1% in der ersten Linie oder BRCA1/2-Mutation in der Erst- bzw. Zweitlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung vorgesehen bzw. zugelassen. Für die späteren Therapielinien bei Patient/-innen mit einem mTNBC sind die Behandlungsoptionen nach wie vor sehr begrenzt und die Wirksamkeit der eingesetzten Chemotherapien ist häufig nur von

kurzer Dauer [9]. SG bietet durch seinen neuartigen Wirkmechanismus auch Patient/-innen mit TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung und bei denen somit die effektiven therapeutischen Möglichkeiten weitgehend erschöpft sind, eine wirksame und zielgerichtete Therapieoption.

Entwickelt wurde SG zur Behandlung verschiedener solider Tumoren [10-14]. In einer Phase 1/2 Basket-Studie (NCT01631552) wurde SG bei Patient/-innen mit Mammakarzinom, aber auch bei fortgeschrittenen epithelialen Krebserkrankungen, wie z. B. Lungenkarzinom, Urothelkarzinom oder Kolorektalkarzinom, untersucht [2]. Insbesondere beim Mammakarzinom zeigten sich dabei vielversprechende Ergebnisse für die Wirksamkeit von SG, sowohl bei Patient/-innen mit Hormonrezeptor-positiven (HR-positiven) und HER2-negativen Tumoren, als auch bei Patient/-innen mit TNBC. Zunächst wurden in der Phase 1-Studie (NCT01631552) an unterschiedlichen metastasierten soliden Tumoren vier verschiedene Dosisstufen (8, 10, 12 und 18 mg/kg) an insgesamt 25 Patient/-innen untersucht, von denen die Dosis von 10 mg/kg am besten toleriert und in der Phase 2-Studie (NCT01631552) weiter verwendet wurde [2, 14].

Basierend auf den Ergebnissen der multizentrischen, einarmigen, offenen Phase 1/2-Studie IMMU-132-01 (NCT01631552) erhielt SG am 22. April 2020 in den USA in einem beschleunigten Verfahren die Zulassung (Accelerated Approval) für die Behandlung von Erwachsenen mit mTNBC, die mindestens zwei vorhergehende Therapien für ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten [15, 16]. Auf Grundlage der multizentrischen randomisierten Phase 3-Studie ASCENT (NCT02574455) wurde am 07. April 2021 die reguläre Zulassung (Full Approval) in den USA erteilt und das Anwendungsgebiet zur Behandlung von Patient/-innen mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, mindestens eine davon für eine metastasierte Erkrankung, erweitert [17]. Die Ergebnisse der Studie ASCENT zeigen eine signifikante Verlängerung sowohl des Gesamtüberlebens als auch des progressionsfreien Überlebens bei Patient/-innen, die SG erhielten, im Vergleich zu einer patientenindividuellen Monochemotherapie (Eribulin, Capecitabin, Gemcitabin oder Vinorelbin) [9].

Aufgrund der überzeugenden Wirksamkeitsnachweise wurde die Studie ASCENT gemäß einstimmiger Data Safety Monitoring Committee-Empfehlung vorzeitig abgebrochen [9]. SG wird bereits von der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) für Patient/-innen mit einem mTNBC unabhängig vom PD-L1-Status und Keimbahnmutation in BRCA1/2 oder Partner And Localizer of BRCA2 (PALB2) nach Vorbehandlung mit mindestens zwei Standardtherapielinien empfohlen [18].

Struktureller Aufbau von SG

ADC gehören zu einer neuartigen Wirkstoffklasse, um die Bioverfügbarkeit von Chemotherapeutika zu verbessern. Dazu wird die Zielselektivität monoklonaler Antikörper genutzt. Der monoklonale Antikörper hat als Zielstruktur Antigene, die von Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen höher exprimiert werden. Der Wirkstoff wird dann in der Tumormikroumgebung und im Zellinneren nach Internalisation mit dem Antikörper und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Degradierung des verbindenden Linkers freigesetzt. Dadurch soll sich die zytotoxische Wirkung des angehängten Wirkstoffs direkt im Tumor entfalten und die nicht-zielgerichtete zytotoxische Wirkung reduziert werden. Durch ein optimiertes Antikörper-zu-Wirkstoff Verhältnis können durch ADC Zytotoxine in die Tumorzielzelle und die Mikroumgebung gelangen, die 100 bis 1.000-mal potenter sind als herkömmliche Zytotoxine [19].

SG ist das erste gegen das Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) gerichtete ADC bestehend aus dem hochspezifischen humanisierten monoklonalen Antikörper Sacituzumab (hRS7 IgG1 κ), dem Camptothecin-Derivat SN-38 und dem hydrolysierbaren kovalenten Linker CL2A, der den Wirkstoff SN-38 an den Antikörper Sacituzumab koppelt (Abbildung 1). Trop-2 ist ein Transmembran-Glykoprotein an der Zelloberfläche für die Calcium Signaltransduktion, welches in vielen epithelialen Krebsarten – insbesondere in metastasierten Tumoren – überexprimiert wird [10, 12, 20], während es in normalem Gewebe nur in geringen Mengen vorkommt [21, 22]. Die Überexpression von Trop-2 ist mit aggressiveren Tumorformen assoziiert, u. a. wurde dies auch für Brustkrebs beschrieben [23, 24].

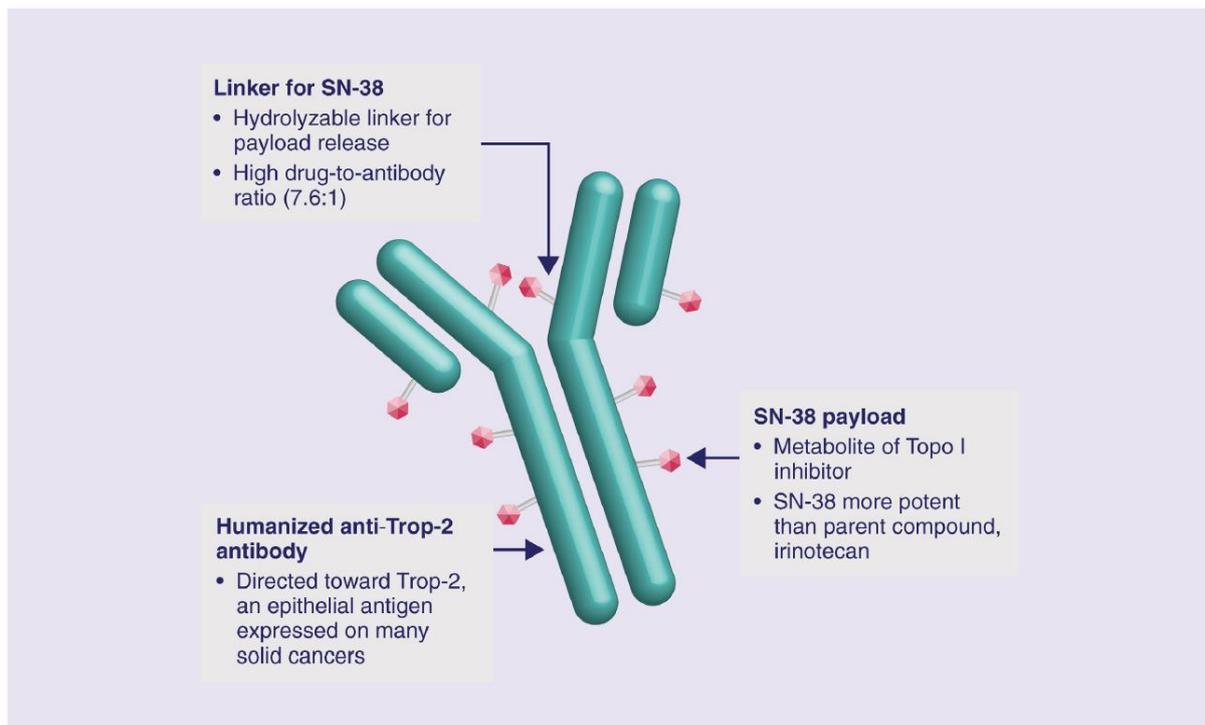


Abbildung 1: Zusammensetzung von Sacituzumab Govitecan

SG ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bestehend aus einem anti-Trop-2-Antikörper, dem Wirkstoff SN-38 und einem Linker, der beide Bestandteile verbindet.

SG: Sacituzumab Govitecan; Topo I: Topoisomerase I; Trop-2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2

Quelle: [25]

Die gewählte Verlinkung ermöglicht es, die Bioverfügbarkeit des Zytostatikums zu erhöhen und somit die systemische Exposition möglichst gering zu halten [26, 27]. Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Antikörpers hRS7 werden durch die Konjugation mit dem Wirkstoff nicht beeinträchtigt [12, 13, 25]. In mehreren Entwicklungsschritten wurde der

Linker modifiziert, bis in der dritten Generation mit CL2A, die optimale therapeutische Aktivität gezeigt werden konnte [11-13]. Der zytotoxische Wirkstoff ist der Topoisomerase I (Topo I)-Inhibitor SN-38. Dabei handelt es sich um den aktiven Metaboliten von Irinotecan, ein Wirkstoff, der sowohl als Monotherapie als auch im Rahmen von Therapieregimen wie z. B. FOLFIRI (Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan) bei verschiedenen Tumoren angewendet wird [28]. Im Rahmen dieser Therapien werden jedoch nur ca. 5% des Irinotecan in das stärker wirksame SN-38 konvertiert [29, 30].

Bei SG kommen auf einen monoklonalen Antikörper etwa 7,6 SN-38 Moleküle (Abbildung 2), was einem höheren Verhältnis von Wirkstoff zu Antikörper entspricht, als bei anderen Chemoimmunkonjugaten üblich ist. Dies ermöglicht eine hohe Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten SN-38 im Tumor, welches zwei bis drei Mal potenter ist als das Prodrug Irinotecan selbst. Durch den pH-sensiblen, hydrolysierbaren Linker wird SN-38 zudem kontinuierlich über einen längeren Zeitraum von SG freigesetzt (klinisch etwa 90% in drei Tagen und eine Halbwertszeit von ca. 24 Stunden in humanem Serum *in vitro*), wohingegen bei der direkten Gabe von Irinotecan, im Rahmen einer gewöhnlichen Chemotherapie, der Wirkstoff relativ schnell aus dem Serum abgegeben wird [10, 12, 30]. Im Gegensatz zu Irinotecan finden sich bei der Behandlung mit SG auch geringere Spiegel an glucuronidiertem SN-38 im Serum, was wahrscheinlich das geringere Aufkommen von schweren Durchfällen bei den Patient/-innen erklärt [30].

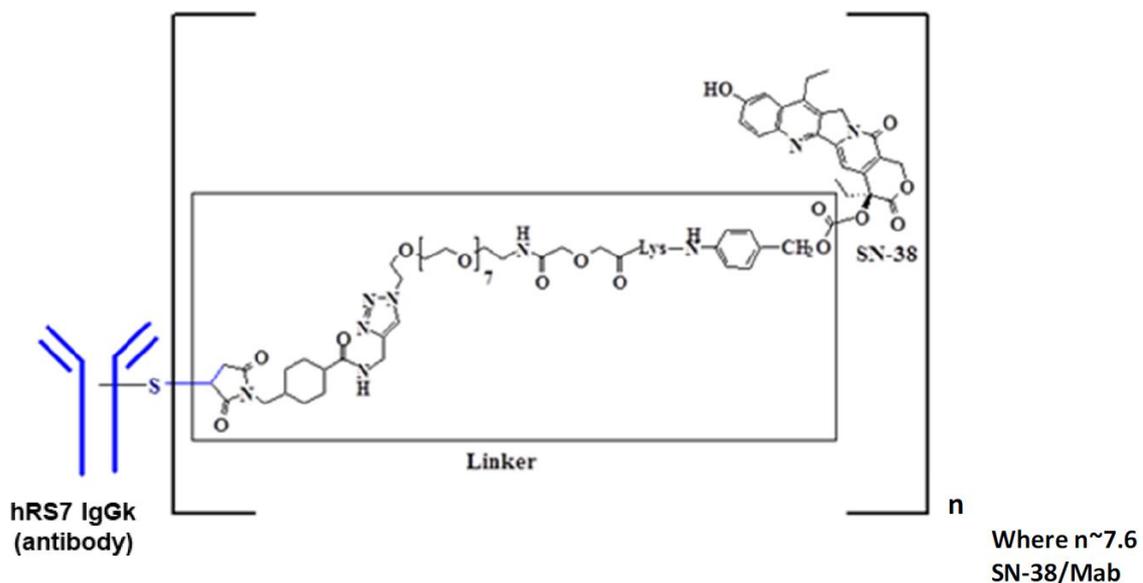


Abbildung 2: Chemische Struktur von Sacituzumab Govitecan bestehend aus drei Komponenten

Diese sind der monoklonale Antikörper hRS7 IgG1κ (Sacituzumab), der Topoisomerase I-Inhibitor SN-38 sowie ein hydrolysierbarer Linker (CL2A). Dabei liegt das Verhältnis von SN-38 zu Antikörper bei ca. 7,6 zu 1.

IgG: Immunglobulin G; Mab: Monoklonaler Antikörper; n: Anzahl

Quelle: [15]

Die vorliegende molekulare Bauweise der Kombination aus hydrolysierbarem Linker, dem hohen Verhältnis von Wirkstoff zu Antikörper sowie der Spezifität für Trop-2 hebt SG von anderen ADC ab. Darüber hinaus trägt SG den Wirkstoff SN-38, welcher eine weniger aggressive zytotoxische Substanz darstellt, als die üblicherweise bei ADC eingesetzten Wirkstoffe und der ein bekanntes, gut handhabbares Sicherheitsprofil aufweist [13].

Wirkmechanismus von SG

Die Wirkung von SG wird durch die Hemmung der Topo I durch SN-38 erzielt. Topo I induziert kurzfristige Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Einzelstrang- oder Doppelstrangbrüche zum Abbau von Torsionsspannungen und ligiert die DNA-Stränge wieder [31]. Die Hemmung von Topo I durch SN-38 führt durch die Verhinderung der Religation der DNA durch Topo I zu DNA-Schäden und zellulärer Apoptose von sich schnell teilenden Tumorzellen [25].

Eine Besonderheit des Wirkmechanismus von SG ist, dass es gleich drei Möglichkeiten gibt, wie SN-38 in die Tumorzelle gelangen und diese schädigen kann (siehe Abbildung 3). In einem ersten Schritt bindet SG an Trop-2. Nach der Aufnahme des Antikörpers Sacituzumab mit dem aktiven Metaboliten SN-38 von der Tumorzelle erfolgt die lysosomale Degradierung von SG [11]. Das intrazellulär freigesetzte SN-38 kann anschließend die Topo I inhibieren (Wirkmechanismus 1).

Aufgrund des hydrolysierbaren Linkers wird der Wirkstoff SN-38 nicht nur hochkonzentriert und gezielt innerhalb der Tumorzellen, sondern auch extrazellulär in deren Mikroumgebung freigesetzt. Da SN-38 membrandurchlässig ist, nehmen somit nicht nur Tumorzellen, die SG gebunden haben, sondern auch benachbarte Tumorzellen, an die das Konjugat nicht gebunden hat, SN-38 auf. Diese Wirkung auf benachbarte Tumorzellen wird als „Bystander Effect“ bezeichnet und beschreibt, neben der Bindung und Internalisierung über Trop-2, eine zweite Möglichkeit, wie SN-38 in die Tumorzellen gelangen kann (Wirkmechanismus 2) [32]. SN-38 kann somit vor der Internalisierung in die Zielzelle auch benachbarte Tumorzellen schädigen, die die Trop-2 Zielstruktur nicht tragen, wodurch die Wirkung auf den Tumor verstärkt wird [33]. Das extrazellulär in die Tumor-Mikroumgebung freigesetzte SN-38 kann aber auch an der eigentlichen Zielzelle zytotoxisch wirken.

Als dritte Möglichkeit die Tumorzellen zu schädigen, kann zunächst intrazellulär freigesetztes SN-38 nach der Internalisierung und DNA-Schädigung in der Zielzelle auch erneut eine zytotoxische Wirkung auf benachbarte Tumorzellen erzielen (Wirkmechanismus 3).

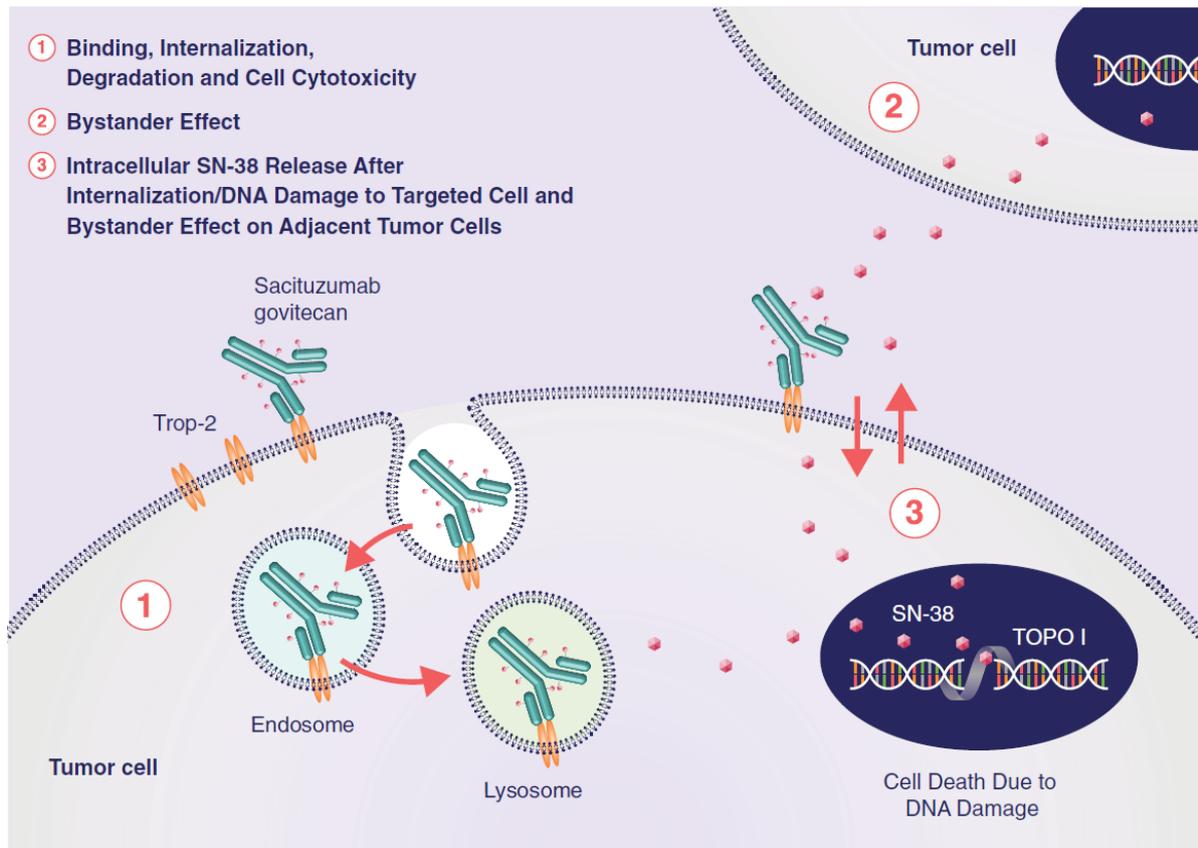


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Sacituzumab Govitecan

Zunächst bindet SG an das Zelloberflächen-Antigen Trop-2, wird internalisiert sowie degradiert und übt seine zytotoxische Wirkung aus (1). Der zytotoxische Effekt wirkt sich aufgrund der extrazellulären Freisetzung von SN-38 auch auf benachbarte Tumorzellen der Mikroumgebung aus (Bystander Effect) (2). SN-38 kann nach der Internalisierung und DNA-Schädigung in der Zielzelle ebenfalls bei benachbarten Tumorzellen eine zytotoxische Wirkung entfalten sowie erneut in die Zielzelle gelangen, da es membrandurchlässig ist (3).

DNA: Desoxyribonukleinsäure; SG: Sacituzumab Govitecan; Topo I: Topoisomerase I; Trop-2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2

Quelle: [25]

Der Aufbau und Wirkmechanismus von SG stellt einen innovativen Therapieansatz dar, der sich deutlich von den bisher verfügbaren Therapien unterscheidet. Der aktive Metabolit von Irinotecan kann durch seine Bindung an den monoklonalen Antikörper Sacituzumab seine zytotoxische Wirkung ganz gezielt in den Tumorzellen und deren Mikroumgebung entfalten. SG vereint eine optimale Kombination aus Stabilität und selektiver Bindung, um eine bestmögliche therapeutische Breite von SN-38 zu ermöglichen [30]. SG weist eine hohe Effektivität und eine gute Verträglichkeit auf [2, 9]. Die besondere Effektivität von SG hinsichtlich der Wirkung auf den Tumor konnte in der Phase 1/2-Studie IMMU-132-01 (NCT01631552) und der Phase 3-Studie ASCENT (NCT02574455) beim mTNBC eindrucksvoll gezeigt werden.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (<i>metastatic Triple-Negative Breast Cancer</i> , mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1). | nein | 22.11.2021 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. mTNBC: Metastasierter triple-negativer Brustkrebs | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation von SG entnommen [1].

Angaben zur Zulassung von Trodelvy® in Europa finden sich im European Public Assessment Report (EPAR), welcher zusammen mit weiteren zulassungsrelevanten Informationen und Dokumenten auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) veröffentlicht wird.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | Nicht zutreffend |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben zu SG und dessen Zulassungsstatus stammen sowohl aus Zulassungsunterlagen der Gilead Sciences Inc. (im Folgenden Gilead genannt) als auch von der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Die Informationen zum Wirkmechanismus von SG stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen sowie aus Primär- und Sekundärliteratur inklusive Behandlungsleitlinien, die mittels einer ergänzenden nicht-systematischen Suche identifiziert wurden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® (Sacituzumab Govitecan) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2021.
2. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):741-51.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission ‚Mamma‘ (vertreten durch Wolfgang Janni). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
4. Prabhu JS, Korlimarla A, Desai K, Alexander A, Raghavan R, Anupama CE, et al. A Majority of Low (1-10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors. *Journal of Cancer.* 2014;5(2):156-65.
5. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
6. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® (Atezolizumab) 840 mg. Stand der Information: Oktober 2020.
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Talzenna® (Talazoparib). Stand der Information: September 2020.
8. AstraZeneca AB. Fachinformation Lynparza® (Olaparib) 100 mg/- 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2020.
9. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2021;384:1529-41.
10. Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, Trisal P, Arrojo R, Liu D, et al. Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2/SN-38 Antibody-Drug Conjugate: Characterization and Efficacy in Pancreatic, Gastric, and Other Cancers. *Bioconjug Chem.* 2015;26(5):919-31.
11. Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, Trisal P, Goldenberg DM. Humanized anti-Trop-2 IgG-SN-38 conjugate for effective treatment of diverse epithelial cancers: preclinical studies in human cancer xenograft models and monkeys. *Clin Cancer Res.* 2011;17(10):3157-69.
12. Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget.* 2015;6(26):22496-512.
13. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget.* 2018;9(48):28989-9006.
14. Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, Guarino MJ, Picozzi VJ, Jr., Vahdat LT, et al. First-in-Human Trial of a Novel Anti-Trop-2 Antibody-SN-38 Conjugate, Sacituzumab Govitecan, for the Treatment of Diverse Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2015;21(17):3870-8.
15. Immunomedics Inc. TRODELVY™ (sacituzumab govitecan-hziy) for injection, for intravenous use: US Prescribing Information. 2020. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761115s0001bl.pdf. [Zugriff am: 23.09.2021]

16. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to sacituzumab govitecan-hziy for metastatic triple negative breast cancer [media release]. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-hziy-metastatic-triple-negative-breast-cancer>. [Zugriff am: 15.01.2021]
17. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration. FDA grants regular approval to sacituzumab govitecan for triple-negative breast cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-sacituzumab-govitecan-triple-negative-breast-cancer>. [Zugriff am: 20.10.2021]
18. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission ‚Mamma‘. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Therapiealgorithmen. Version 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien/2021D_26_Therapiealgorithmen_20210301.pdf. [Zugriff am: 13.10.2021]
19. Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody–drug conjugates for cancer therapy. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):e254-e62.
20. Alberti S, Trerotola M, Vacca G, Zappacosta R, Rossi C, Guerra E, et al. TROP2 is a major determinant of growth and metastatic spreading of human cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18_suppl):10510.
21. Pondé N, Aftimos P, Piccart M. Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: a Comprehensive Review. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(5):37.
22. Trerotola M, Rathore S, Goel HL, Li J, Alberti S, Piantelli M, et al. CD133, Trop-2 and alpha2beta1 integrin surface receptors as markers of putative human prostate cancer stem cells. *Am J Transl Res*. 2010;2(2):135-44.
23. Ambrogi F, Fornili M, Boracchi P, Trerotola M, Relli V, Simeone P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. *PLoS One*. 2014;9(5):e96993.
24. Fang YJ, Lu ZH, Wang GQ, Pan ZZ, Zhou ZW, Yun JP, et al. Elevated expressions of MMP7, TROP2, and survivin are associated with survival, disease recurrence, and liver metastasis of colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(8):875-84.
25. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2-metastatic breast cancer. *Future Oncol*. 2020;16(12):705-15.
26. Govindan SV, Cardillo TM, Moon SJ, Hansen HJ, Goldenberg DM. CEACAM5-targeted therapy of human colonic and pancreatic cancer xenografts with potent labetuzumab-SN-38 immunoconjugates. *Clin Cancer Res*. 2009;15(19):6052-61.
27. Moon S-J, Tat F, Sheerin A, Zalath M, Arrojo R, Cardillo T, et al. Abstract 2439: Cross-linker evaluation in the design of antibody-SN-38 conjugates for cancer therapy. *Cancer Research*. 2011;70:2439.
28. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thiot-Bidault A, et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer*. 2011;117(7):1422-8.
29. Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res*. 2001;7(8):2182-94.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30. Ocean AJ, Starodub AN, Bardia A, Vahdat LT, Isakoff SJ, Guarino M, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate for the treatment of diverse epithelial cancers: Safety and pharmacokinetics. *Cancer*. 2017;123(19):3843-54.
31. Champoux JJ. DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annual review of biochemistry*. 2001;70(1):369-413.
32. Sharkey RM, McBride WJ, Cardillo TM, Govindan SV, Wang Y, Rossi EA, et al. Enhanced Delivery of SN-38 to Human Tumor Xenografts with an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody Conjugate (Sacituzumab Govitecan). *Clin Cancer Res*. 2015;21(22):5131-8.
33. Govindan SV, Cardillo TM, Sharkey RM, Tat F, Gold DV, Goldenberg DM. Milatuzumab–SN-38 conjugates for the treatment of CD74+ cancers. *Molecular cancer therapeutics*. 2013;12(6):968-78.