

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: 14.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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 .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Zusammensetzung von Sacituzumab govitecan .....	9
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Sacituzumab govitecan .....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDK	Cyclin-abhängigen Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogen-Rezeptor (Estrogen Receptor)
EU	Europäische Union
FOLFIRI	Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
hRS7	Humanisierten monoklonalen Antikörper Sacituzumab
IgG	Immunglobulin G
mTNBC	Metastasierter Triple-negativer Brustkrebs (metastatic Triple-Negative Breast Cancer)
n	Anzahl
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free Survival)
PgR	Progesteron-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
SG	Sacituzumab govitecan
Topo I	Topoisomerase I
TPC	Behandlung nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice)
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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Sacituzumab govitecan</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Trodelvy®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01FX17</b>
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
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer			

### 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 nicht resezierbaren oder metastasierten Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-negativen Brustkrebses**

Trodelvy® (Sacituzumab govitecan, SG) ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung [1].

Zudem ist SG seit dem 26.07.2023 neu zugelassen 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 (siehe Abschnitt 5.1) [1].

Der HR-positive HER2-negative Brustkrebs ist gekennzeichnet durch eine Expression des Östrogen-Rezeptors (Estrogen Receptor, ER) und/oder Progesteron-Rezeptors (PgR) sowie einer geringen oder fehlenden Expression des HER2 [2]. Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien sowie Empfehlungen gilt für Patient/-innen mit einem HR-positiven, HER2-negativen nicht resezierbaren oder metastasierten Brustkrebs als erste Therapielinie eine Kombinationstherapie aus endokriner Therapie mit einem Aromatasehemmer (Letrozol, Anastrozol) oder Fulvestrant und einem CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) als Therapie der Wahl [3-6]. Im Verlauf der Erkrankung der HR-positiven, HER2-negativen Patient/-innen kommt es bei bis zu 50% zur Entwicklung von Resistenzen gegenüber der endokrinen bzw. Endokrin-basierten Therapie, so dass eine alternative Therapie auf gleicher Basis genutzt werden sollte [3-9]. Hierbei wird zwischen einer primären und einer sekundären endokrinen Resistenz unterschieden. Die primäre endokrine Resistenz bedeutet einen Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter einer laufenden endokrinen Erstlinientherapie beim metastasierten Brustkrebs und die sekundäre (erworbene) endokrine

Resistenz eine Progression > 6 Monate nach Initiierung einer endokrinen Therapie in der metastasierten Situation [3].

Nach Ausschöpfung der endokrinen bzw. Endokrin-basierten Therapie (z.B. Exemestan und Everolimus, Apleplisib und Fulvestrant bei PIK3CA-Mutation) kann eine systemische Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapie z. B. aus Epirubicin, Doxorubicin bzw. Peg-liposomalem Doxorubicin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel sowie Docetaxel eingesetzt werden [3]. Bei Patient/-innen mit vorheriger Anthrazyklin- und Taxan-basierter Chemotherapie, bei denen eine erneute derartige Therapie nicht mehr angezeigt ist, werden vornehmend Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als Therapien empfohlen [3, 10-12].

Erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, weisen aufgrund der endokrinen Resistenz eine schlechte Prognose auf. Für diese Patient/-innen sind nur noch wenige effektive Therapieoptionen vorhanden, da sie die meisten wirksamen Therapien als Vortherapie erhalten haben und auf diese nicht oder kaum mehr ansprechen. Die wenigen vorhandenen Therapien gehen oft mit schweren Nebenwirkungen einher [10-16], welche die durch die Symptome der Krankheit und der Metastasen bereits geschwächten Patient/-innen zusätzlich noch weiter belasten und ihre Lebensqualität relevant beeinträchtigen. Demnach muss bei diesen Patient/-innen der Vorteil einer weiteren Therapie gegen die möglichen Nebenwirkungen bzw. die Einschränkung der Lebensqualität abgewogen werden. Es besteht somit ein hoher Bedarf nach neuen Therapieoptionen mit wirksameren Antitumoraktivitäten und verträglichen Toxizitätsprofilen, welche die Lebensqualität der Patient/-innen erhalten.

Bei SG handelt es sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate, ADC), welches zur Behandlung verschiedener solider Tumoren entwickelt wurde [17-21]. In einer Phase 1/2 Basket-Studie (NCT01631552) wurde die Wirkung von SG sowohl bei Brustkrebs Patient/-innen, als auch bei Patient/-innen mit einer fortgeschrittenen epithelialen Krebserkrankungen, wie z. B. Lungenkarzinom, Urothelkarzinom oder Kolorektalkarzinom, untersucht [22]. Insbesondere beim Brustkrebs zeigten sich dabei vielversprechende Ergebnisse für die Wirksamkeit von SG, sowohl bei Patient/-innen mit einem HR-positiven HER2-negativen Brustkrebs, als auch bei Patient/-innen mit einem mTNBC [21-23].

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 [24, 25]. Auf Grundlage der multizentrischen randomisierten Phase 3-Studie ASCENT (NCT02574455) wurde am 07. April 2021 die reguläre Zulassung (Full Approval) in den USA und am 22. November 2021 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) auch in Europa 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 [1, 26]. Basierend auf der Phase 3-Studie TROPiCS-02 (NCT03901339) erhielt SG weiterhin am 26.07.2023 die EMA-Zulassung für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

Die Phase-3-Studie TROPiCS-02 umfasst Patient/-innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs, die nach mindestens zwei systemischen Vortherapien einen Progress erlitten haben. In dieser Studie wird die Wirksamkeit von SG mit einer Behandlung nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes (Treatment of Physician's Choice, TPC) bestehend aus Eribulin, Capecitabin, Vinorelbin oder Gemcitabin untersucht [27]. In der Studie TROPiCS-02 zeigten sich in der ITT-Population signifikante Vorteile beim Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben (Progression free Survival, PFS) für die Therapie mit SG. Zudem konnte in der primär nutzenbewertungsrelevanten Population eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS und der Lebensqualität gegenüber TPC bei einem gleichzeitig vergleichbarem Sicherheitsprofil gezeigt werden (siehe Modul 4A).

### **Struktureller Aufbau von SG**

Der Einsatz einer systemischen Chemotherapie ist mit vielen unspezifischen Toxizitäten sowie zum Teil irreversiblen Schädigung (z.B. Polyneuropathie) von gesunden Zellen und Geweben verbunden [28]. SG ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit einer zielgerichteten zytotoxischen Wirkung. Es handelt sich bei SG um das erste gegen das Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) gerichtete ADC. SG besteht aus dem hochspezifischen humanisierten monoklonalen Antikörper Sacituzumab (hRS7 IgG1 $\kappa$ ), 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 [17, 19, 29], während es in normalem Gewebe nur in geringen Mengen vorkommt [30, 31]. Die Überexpression von Trop-2 ist vor allem mit aggressiveren Tumorformen assoziiert, u. a. wurde dies auch für Brustkrebs beschrieben [32, 33]. Die ADC gehören zu einer 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 Tumor-Mikroumgebung und im Zellinneren nach Internalisation mit dem Antikörper und Degradierung des verbindenden Linkers freigesetzt. Dadurch soll sich die zytotoxische Wirkung des angehängten Wirkstoffs direkt im Tumor entfalten, was mit einer Steigerung der Wirksamkeit verbunden ist und die nicht-zielgerichtete zytotoxische Wirkung reduziert werden, was zu einer Reduktion von Nebenwirkungen beiträgt. Durch ein optimiertes Antikörper-zu-Wirkstoff Verhältnis können durch ADC-Zytotoxine in die Tumorzelle und die Mikroumgebung gelangen, die 100 bis 1.000-mal potenter sind als herkömmliche Zytotoxine [34]. Die gewählte Verlinkung ermöglicht es, die Bioverfügbarkeit des Zytostatikums zu erhöhen und somit die systemische Exposition möglichst gering zu halten

[35, 36]. 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 [37]. Im Rahmen dieser Therapien werden jedoch nur ca. 5% des Irinotecan in das stärker wirksame SN-38 konvertiert [38, 39]. SN-38 stellt eine weniger aggressive zytotoxische Substanz dar als die üblicherweise bei ADC eingesetzten Wirkstoffe und weist ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil auf [20].

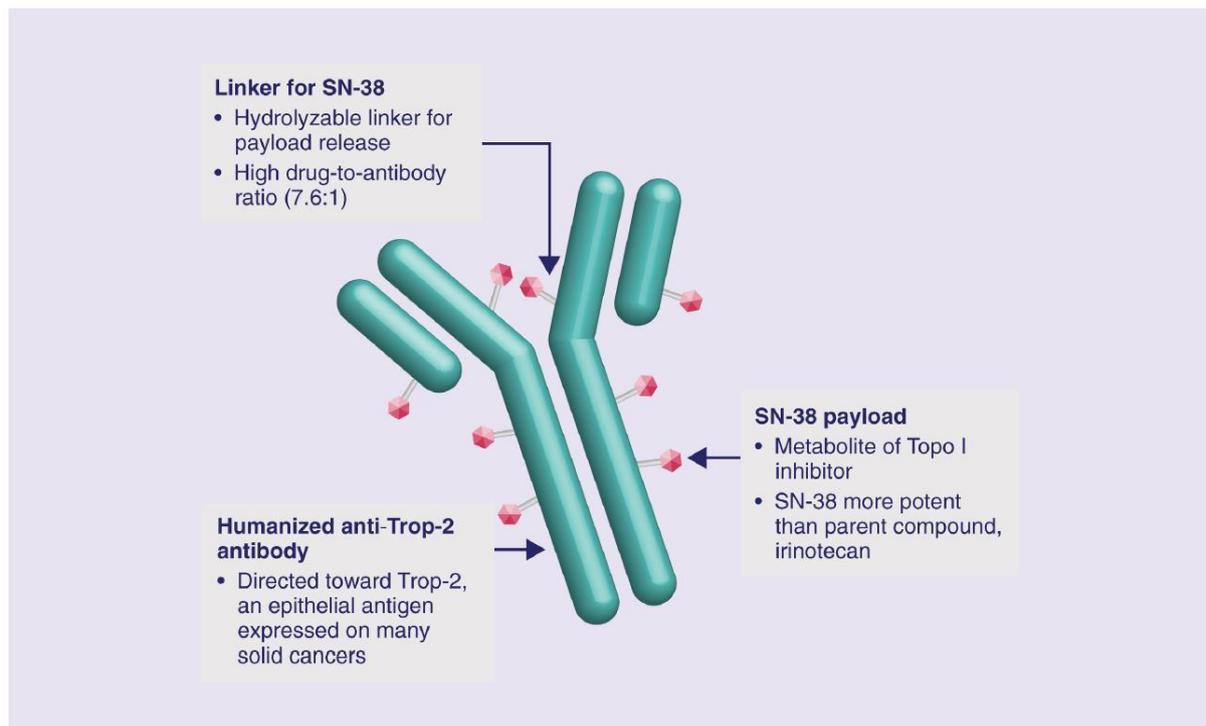


Abbildung 1: Zusammensetzung von Sacituzumab govitecan

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 (Trophoblast Cell-Surface Antigen)

Quelle: [40]

Bei SG kommen auf einen monoklonalen Antikörper etwa 7,6 SN-38 Moleküle, welches einem höheren Verhältnis von Wirkstoff zu Antikörper entspricht, als bei anderen Chemoimmunkonjugaten üblich ist. Dieses ermöglicht eine hohe Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten SN-38 im Tumor, das 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 bei einer 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 [17, 19, 39].

Die vorliegende molekulare Bauweise der Kombination aus hydrolysierbarem Linker, dem hohen Verhältnis von Wirkstoff zu Antikörper sowie die Spezifität für Trop-2 hebt SG von anderen ADC ab.

### **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 [41]. 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 [40].

Eine Besonderheit des Wirkmechanismus von SG ist, dass drei Möglichkeiten existieren, wie SN-38 in die Tumorzelle gelangen und diese schädigen kann (siehe Abbildung 2). 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 [18]. 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) [42]. 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 bzw. Metastase verstärkt wird [43]. 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).

Somit stellt der Aufbau und Wirkmechanismus von SG einen innovativen Therapieansatz dar, der sich deutlich von den bisher verfügbaren Therapien unterscheidet.

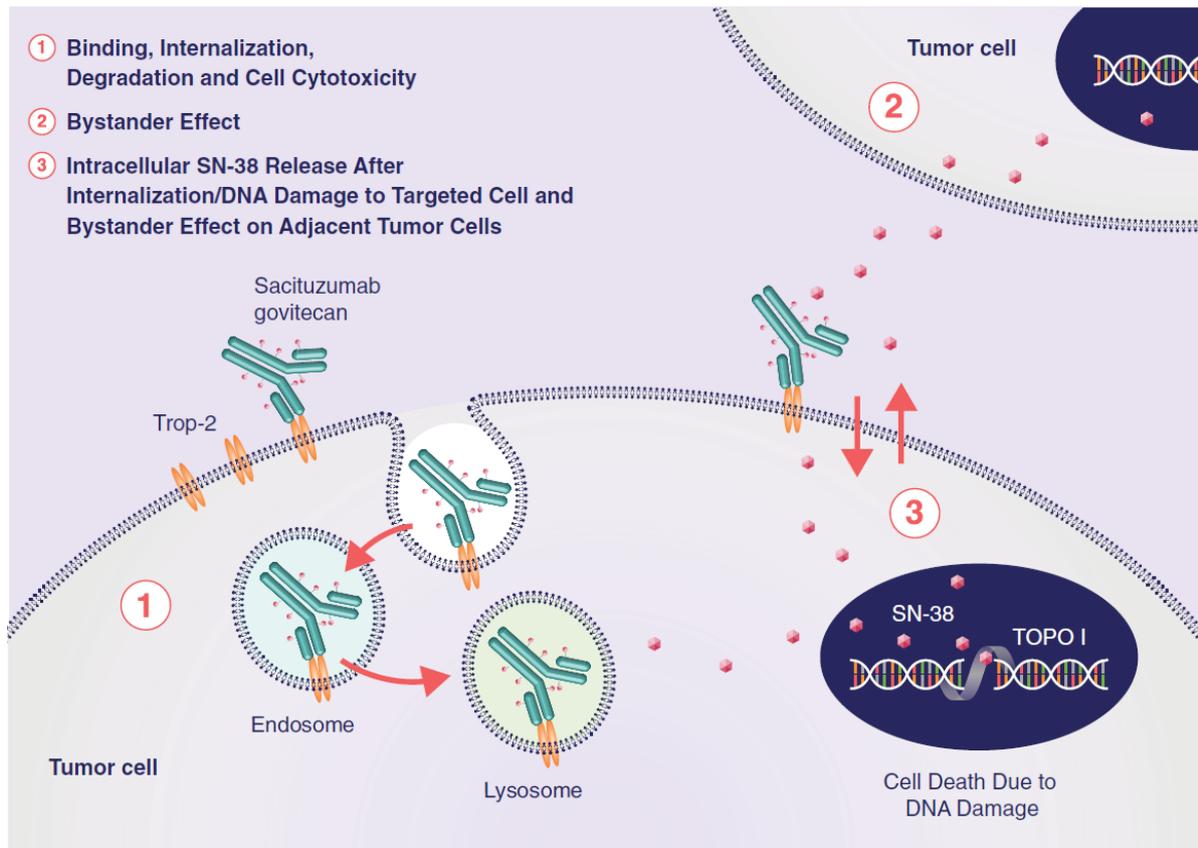


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Sacituzumab govitecan

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 (Deoxyribonucleic Acid); SG: Sacituzumab govitecan; Topo I: Topoisomerase I; Trop-2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trophoblast Cell-Surface Antigen 2)

Quelle: [40]

## 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 <sup>a</sup>
Trodelvy 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 (siehe Abschnitt 5.1).	nein	26.07.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)			

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<sup>®</sup> in Europa finden sich im European Public Assessment Report (EPAR), welcher zusammen mit weiteren zulassungsrelevanten Informationen und Dokumenten auf der Internetseite der 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 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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.	22.11.2021
mTNBC: Metastasierter Triple-negativer Brustkrebs ( <i>metastatic Triple-Negative Breast Cancer</i> )	

*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.

1. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2023.
2. American Cancer Society. Understanding a Breast Cancer Diagnosis 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis.html>. [Zugriff am: 18.07.2023]
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission ‚Mamma‘. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2023. 1D. 2023. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2023/AGO\\_2023D\\_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/AGO_2023D_Gesamtdatei.pdf). [Zugriff am: 23.05.2023]
4. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475-95.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf). [Zugriff am: 23.05.2023]
6. Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A, Harbeck N, Criscitiello C, Trapani D, et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. v1.1 – May 2023. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>. [Zugriff am: 18.07.2023]
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.04.2023]
8. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):452-78.
9. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069-103.
10. Hexal AG. Fachinformation Capecitabin Hexal® Filmtabletten 150/500 mg. Stand: Februar 2021.
11. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung (Eribulin). Stand: November 2022.
12. AxioNovo GmbH. Fachinformation Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019.
13. Baxter Holding B.V. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Nab-Paclitaxel). Stand: April 2021.
15. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2020.
16. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Epirubicin Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Kalinsky K, Diamond JR, Vahdat LT, Tolaney SM, Juric D, O'Shaughnessy J, et al. Sacituzumab govitecan in previously treated hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: final results from a phase I/II, single-arm, basket trial. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1709-18.
24. 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](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761115s0001bl.pdf). [Zugriff am: 18.07.2023]
25. 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: 18.07.2023]
26. 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: 18.07.2023]
27. ClinicalTrials.gov. NCT03901339 – Study of Sacituzumab Govitecan-hziy Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer (TROPiCS-02). 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901339>. [Zugriff am: 18.07.2023]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Soldner-Blecken A. Unerwünschte Nebenwirkungen der Chemotherapie. In: Schneemann H, Young LY, Koda-Kimble MA, (Hrsg.). Angewandte Arzneimitteltherapie: Klinisch-Pharmazeutische Betreuung in Fallbeispielen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2001. S. 831-53.
29. 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.
30. Pondé N, Aftimos P, Piccart M. Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: a Comprehensive Review. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(5):37.
31. 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.
32. Ambroggi 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.
33. 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.
34. Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody–drug conjugates for cancer therapy. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):e254-e62.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Champoux JJ. DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annual review of biochemistry*. 2001;70(1):369-413.
42. 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.
43. 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.