

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Sacituzumab govitecan. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 10 mg Sacituzumab govitecan.

Sacituzumab govitecan ist ein gegen Trop-2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*Antibody-Drug Conjugate, ADC*). Sacituzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (hRS7 IgG1κ), der Trop-2 erkennt. Das kleine Molekül, SN-38, ist ein Topoisomerase-I-Inhibitor, der über einen hydrolysierbaren Linker kovalent an den Antikörper gebunden ist. An jedes Antikörpermolekül sind ca. 7–8 SN-38 Moleküle gebunden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Cremeweißes bis gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Triple-negatives Mammakarzinom

Trodelvy ist indiziert:

- in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (*metastatic Triple-Negative Breast Cancer, TNBC*), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und deren Tumoren PD-L1 mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
- als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).
- als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1).

HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom

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 fort-

geschrittener Erkrankung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Trodelvy darf Patienten nur von Ärzten verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, die/das über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen/verfügt. Die Verabreichung muss in einer Umgebung stattfinden, in der eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation sofort verfügbar ist.

Auswahl der Patienten

Der PD-L1-Test für die Behandlung mit Sacituzumab govitecan in Kombination mit Pembrolizumab ist mithilfe eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums (IVD) durchzuführen, das für die Verwendung von Pembrolizumab vorgesehen ist. Wenn das CE-gekennzeichnete IVD nicht verfügbar ist, ist ein alternativer validierter Test zu verwenden (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Sacituzumab govitecan als Monotherapie oder in Kombination mit Pembrolizumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion einmal wöchentlich jeweils an Tag 1 und Tag 8 von 21-tägigen Behandlungszyklen. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, bis eine Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Wenn beide Arzneimittel am selben Tag gegeben werden, ist den Patienten Sacituzumab govitecan vor Pembrolizumab zu verabreichen.

Informationen zur Dosierung von Pembrolizumab sind der Fachinformation von Pembrolizumab zu entnehmen.

Vorbeugende Behandlung

Vor jeder Dosis Sacituzumab govitecan wird eine Behandlung zur Vermeidung von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und zur Vermeidung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen (*Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, CINV*) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie-Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer febrilen Neutropenie ab dem ersten Zyklus erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen von Sacituzumab govitecan

Die Behandlung von Nebenwirkungen erfordert eventuell eine vorübergehende Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung mit Sacituzumab govitecan. Das empfohlene Schema für die

Dosisreduktion ist in Tabelle 1 dargestellt und die empfohlenen Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Dosis von Sacituzumab govitecan sollte nicht wieder erhöht werden, nachdem eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen vorgenommen wurde.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen von Sacituzumab govitecan in Kombination mit Pembrolizumab

Wenn Sacituzumab govitecan in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht wird, ist für das Management von Nebenwirkungen die Behandlung mit einem oder beiden Arzneimitteln zu unterbrechen oder abbrechen oder gegebenenfalls die Dosis von Sacituzumab govitecan zu reduzieren, wie in Tabelle 1 und Tabelle 2 beschrieben. Empfehlungen zum Management von Nebenwirkungen von Pembrolizumab sind der Fachinformation von Pembrolizumab zu entnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Anwendung von Sacituzumab govitecan bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

Beeinträchtigung der Leber

Wenn Sacituzumab govitecan bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber (Bilirubin $\leq 1,5$ -mal oberer Normwert [*Upper limit of Normal, ULN*] und Aspartataminotransferase [AST]/Alaninaminotransferase [ALT] < 3 -mal ULN) angewendet wird, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Die Sicherheit von Sacituzumab govitecan bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Beeinträchtigung der Leber ist nicht erwiesen. Sacituzumab govitecan wurde bei Patienten, mit einer der folgenden Eigenschaften, nicht untersucht: Patienten ohne Lebermetastasen mit einem Bilirubinwert im Serum von $> 1,5$ -mal ULN, oder AST oder ALT > 3 -mal ULN oder Patienten mit Lebermetastasen mit AST oder ALT > 5 -mal ULN. Die Anwendung von Sacituzumab govitecan bei diesen Patienten sollte vermieden werden.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Wenn Sacituzumab govitecan Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsbeeinträchtigung verabreicht wird, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Sacituzumab govitecan wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [*Creatinine Clearance, CrCl*] < 15 ml/min) nicht untersucht.

Tabelle 1: Schema für die Dosisreduktion

Schema für die Dosisreduktion	Dosierung
Empfohlene Anfangsdosis	10 mg/kg
Erste Dosisreduktion	Reduktion auf 7,5 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	Reduktion auf 5 mg/kg
Erfordernis einer weiteren Dosisreduktion	Absetzen der Behandlung

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Schweregrad	Dosisanpassung
Neutropenie	- Neutropenie Grad 3–4 (absolute Neutrophilenzahl [<i>absolute neutrophil count</i>, ANC] < 1 000/mm³) - Febrile Neutropenie Grad 3–4 (ANC < 1 000/mm³)	- Unterbrechung der Behandlung bis zum Abklingen auf ≤ Grad 1 (ANC ≥ 1 500/mm³) für die Dosis an Tag 1 oder Grad 2 (ANC ≥ 1 000/mm³) für die Dosis an Tag 8 (siehe Abschnitt 4.4). - Verabreichung von G-CSF während der Behandlung nach klinischer Indikation. - Für nachfolgende Ereignisse febriler Neutropenie Grad 3–4 oder nachfolgende Ereignisse verlängerter Neutropenie Grad 3–4 Reduktion um eine Dosisstufe bei jedem erneuten Auftreten oder Absetzen gemäß Tabelle 1.
Übelkeit/ Erbrechen/Diarrhö	Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö Grad 3–4 aufgrund der Behandlung, welche durch Antiemetika und Antidiarrhoika nicht unter Kontrolle gebracht werden kann	- Unterbrechung der Behandlung bis zum Abklingen auf ≤ Grad 1 (siehe Abschnitt 4.4). - Reduktion um eine Dosisstufe bei jedem Auftreten oder Absetzen gemäß Tabelle 1.
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 1–3	Reduktion der Infusionsrate von Sacituzumab govitecan oder Unterbrechung der Infusion
	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 4	Absetzen der Behandlung
Sonstige Toxizitäten	Sonstige Toxizitäten Grad 3–4 jeglicher Dauer trotz optimalem medizinischem Management	- Unterbrechung der Behandlung bis zum Abklingen auf ≤ Grad 1. - Reduktion um eine Dosisstufe bei jedem Auftreten oder Absetzen gemäß Tabelle 1.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sacituzumab govitecan bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Sacituzumab govitecan ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es muss von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt werden, das in der Handhabung von Krebstherapien erfahren ist. Es muss als intravenöse Infusion und darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Erste Infusion: Die Infusion soll über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht werden.

Nachfolgende Infusionen: Die Infusionen sollen über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden verabreicht werden, wenn vorherige Infusionen vertragen wurden.

Die Patienten müssen während jeder Infusion und mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion auf Anzeichen oder Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Rückverfolgbarkeit**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Neutropenie

Sacituzumab govitecan kann eine schwere oder lebensbedrohliche Neutropenie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien mit Sacituzumab govitecan wurden tödliche Infektionen im Zusammenhang mit einer Neutropenie beobachtet, besonders in den ersten beiden Behandlungszyklen.

Eine Primärprophylaxe mit G-CSF sollte ab dem ersten Behandlungszyklus bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer febrilen Neutropenie erwogen werden, z. B. bei älteren Patienten (insbesondere ab 65 Jahren), Patienten mit vorheriger Neutropenie, schlechtem Performance-Status, Organdysfunktion (einschließlich Nieren-, Leber- oder Herz-Kreislauf-Dysfunktion) oder mehreren Begleiterkrankungen. Die ANC während der Behandlung überwachen.

Sacituzumab govitecan sollte nicht angewendet werden, wenn die ANC an Tag 1 eines beliebigen Zyklus unter 1 500/mm³ liegt oder wenn die Neutrophilenzahl an Tag 8 eines beliebigen Zyklus unter 1 000/mm³ liegt. Sacituzumab govitecan sollte im Falle von neutropenischem Fieber nicht angewendet werden. Im Falle einer Neutropenie oder

febrilen Neutropenie können Dosisanpassungen erforderlich sein. Neutropenie mit G-CSF behandeln und Prophylaxe in nachfolgenden Zyklen erwägen, je nach klinischer Indikation (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Diarrhö

Sacituzumab govitecan kann schwere Diarrhö verursachen (siehe Abschnitt 4.8). In manchen Fällen wurde beobachtet, dass Diarrhö zu Dehydratation und infolgedessen zu akuter Nierenschädigung geführt hat. Sacituzumab govitecan sollte nicht angewendet werden, wenn zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung eine Diarrhö Grad 3–4 vorliegt. Die Behandlung sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn sich die Diarrhö auf ≤ Grad 1 gebessert hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zu Beginn der Diarrhö und wenn keine infektiöse Ursache ermittelt werden kann, sollte eine Behandlung mit Loperamid eingeleitet werden. Je nach klinischer Indikation können weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten) ergriffen werden.

Patienten, die nach Behandlung mit Sacituzumab govitecan eine überschießende cholinerge Reaktion zeigen (z. B. abdominaler Krampf, Diarrhö, übermäßiger Speichelfluss usw.), können bei nachfolgenden Behandlungen mit Sacituzumab govitecan eine entsprechende Behandlung (z. B. mit Atropin) erhalten.

Überempfindlichkeit

Sacituzumab govitecan kann eine schwere und lebensbedrohliche Überempfindlichkeit verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Anaphylaktische Reaktionen wurden in klinischen Studien mit Sacituzumab govitecan beobachtet, und die Anwendung von Sacituzumab govitecan ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Sacituzumab govitecan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Für Patienten, die Sacituzumab govitecan erhalten, wird eine Prämedikation, einschließlich Antipyretika, H1- und H2-Blockern oder Corticosteroiden (z. B. 50 mg Hydrocortison oder Äquivalenten, in oraler oder intravenöser Formulierung), empfohlen. Die Patienten sollten während jeder Infusion von Sacituzumab govitecan und nach Ende jeder Infusion mindestens 30 Minuten lang engmaschig im Hinblick auf Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion beobachtet werden. Die Infusionsrate von Sacituzumab govitecan sollte reduziert bzw. die Infusion unterbrochen werden, wenn beim Patienten eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftritt. Wenn lebensbedrohliche Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten, sollte Sacituzumab govitecan dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Übelkeit und Erbrechen

Sacituzumab govitecan ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8). Eine vorbeugende antiemetische Behandlung mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason entweder mit einem 5-Hydroxytryptamin-3[5-HT₃]-Rezeptor-Antagonisten oder mit einem Neurokinin-1[NK-1]-Rezeptor-Antagonisten sowie mit anderen Arzneimitteln gemäß Indikation)

wird zur Vorbeugung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen (CINV) empfohlen.

Sacituzumab govitecan sollte nicht angewendet werden, wenn zum Zeitpunkt der geplanten Verabreichung der Behandlung Übelkeit Grad 3 oder Erbrechen Grad 3–4 vorliegt. Die Behandlung sollte mit weiteren unterstützenden Maßnahmen und nur dann fortgesetzt werden, wenn sich die Symptome auf ≤ Grad 1 gebessert haben (siehe Abschnitt 4.2). Je nach klinischer Indikation können weitere Antiemetika angewendet und andere unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Alle Patienten sollten Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit klaren Anweisungen zur Mitnahme nach Hause erhalten.

Anwendung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität

SN-38 (der kleinstmolekulare Anteil von Sacituzumab govitecan) wird durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT1A1) metabolisiert. Genetische Varianten des UGT1A1-Gens, wie z. B. das UGT1A1*28-Allel, führen zu reduzierter Aktivität des Enzyms UGT1A1. Personen, die homozygot für das UGT1A1*28-Allel sind, haben ein erhöhtes Risiko für Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie und haben ein erhöhtes Risiko für andere Nebenwirkungen nach Einleitung der Behandlung mit Sacituzumab govitecan (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel homozygot waren, und bei Patienten, die für das UGT1A1*6-Allel heterozygot waren, wurde im Vergleich zu Patienten, die für das Wildtyp-Allel homozygot waren, eine höhere Inzidenz für Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie Grad 3–4 beobachtet. Ca. 20 % der dunkelhäutigen Bevölkerung, 10 % der weißhäutigen Bevölkerung und 2 % der ostasiatischen Bevölkerung sind homozygot für das UGT1A1*28-Allel. Ca. 0,2 % der dunkelhäutigen Bevölkerung, 0,3 % der weißhäutigen Bevölkerung und 27 % der ostasiatischen Bevölkerung sind heterozygot für das UGT1A1*6-Allel. In bestimmten Bevölkerungsgruppen können Varianten in anderen Allelen vorherrschend sein, die potenziell mit einer reduzierten Aktivität des Enzyms UGT1A1 assoziiert sind. Patienten mit bekanntermaßen reduzierter UGT1A1-Aktivität sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Bei nicht bekanntem UGT1A1-Status ist kein Test erforderlich, da die Behandlung von Nebenwirkungen für alle Patienten dieselbe ist, einschließlich der empfohlenen Dosisanpassungen.

Embryofetale Toxizität

Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Sacituzumab govitecan, wenn es Schwangeren verabreicht wird, eine Teratogenität und/oder embryofetale Letalität verursachen. Sacituzumab govitecan enthält den genotoxischen Bestandteil SN-38 und zielt auf sich schnell teilende Zellen ab. Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Der Schwangerschaftsstatus von gebärfähigen Frauen sollte überprüft werden, bevor eine Behandlung mit Sacituzumab govitecan eingeleitet wird (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium

Dieses Arzneimittel wird für die Verabreichung mit einer Natrium-haltigen Lösung zubereitet (siehe Abschnitt 6.6). Dies sollte im Zusammenhang mit der gesamten täglichen Natriumaufnahme des Patienten aus allen Quellen berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

UGT1A1-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung von Sacituzumab govitecan mit UGT1A1-Inhibitoren kann aufgrund einer potenziellen Erhöhung der systemischen Exposition von SN-38 zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen. Sacituzumab govitecan sollte bei Patienten, die UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Propofol, Ketoconazol, EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

UGT1A1-Induktoren

Die Exposition von SN-38 kann bei Patienten, die gleichzeitig Induktoren des Enzyms UGT1A1 erhalten, reduziert sein. Sacituzumab govitecan sollte bei Patienten, die UGT1A1-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Ritonavir, Tipranavir) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Basierend auf den begrenzten Daten von Patienten, die während der Behandlung mit Sacituzumab govitecan UGT1A1-Inhibitoren (n = 15) oder -Induktoren (n = 7) erhielten, war die Exposition gegenüber freiem SN-38 bei diesen Patienten mit der bei Patienten vergleichbar, die keine UGT1A1-Inhibitoren oder -Induktoren erhielten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütungsmethode beim Mann und bei der Frau

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und nach der letzten Dosis 6 Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Sacituzumab govitecan und nach der letzten Dosis 3 Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Sacituzumab govitecan bei Schwangeren vor. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Sacituzumab govitecan jedoch eine Teratogenität und/oder embryofetale Letalität bewirken, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird. Sacituzumab govitecan enthält einen genotoxischen Bestandteil, SN-38, und zielt auf sich schnell teilende Zellen ab.

Sacituzumab govitecan soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit Sacituzumab govitecan erforderlich.

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter soll überprüft werden,

bevor eine Behandlung mit Sacituzumab govitecan eingeleitet wird.

Frauen, die schwanger werden, müssen sich unverzüglich an ihren Arzt wenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sacituzumab govitecan oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Sacituzumab govitecan und nach der letzten Dosis 1 Monat lang unterbrochen werden.

Fertilität

Basierend auf tierexperimentellen Erkenntnissen kann Sacituzumab govitecan die Fertilität bei gebärfähigen Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Humandaten zur Auswirkung von Sacituzumab govitecan auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sacituzumab govitecan hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, z. B. durch Schwindelgefühl, Ermüdung/Fatigue (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sacituzumab govitecan als Monotherapie

Die häufigsten Nebenwirkungen bei mit Sacituzumab govitecan behandelten Patienten waren: Neutropenie (67,3 %), Übelkeit (62,1 %), Diarrhö (59,9 %), Ermüdung/Fatigue (57,4 %), Alopezie (48,3 %), Anämie (40,1 %), Obstipation (36,7 %), Erbrechen (31,3 %) und verminderter Appetit (23,3 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher waren Neutropenie (48,6 %), Diarrhö (10,0 %), Leukopenie (9,6 %), Anämie (7,7 %), Ermüdung/Fatigue (5,8 %), febrile Neutropenie (5,6 %) und Lymphopenie (3,1 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Sacituzumab govitecan behandelt wurden, waren febrile Neutropenie (4,5 %), Diarrhö (3,7 %), Neutropenie (2,9 %) und Pneumonie (2,1 %).

Sacituzumab govitecan in Kombination mit Pembrolizumab

Nebenwirkungen, die bei mit Sacituzumab govitecan in Kombination mit Pembrolizumab behandelten Patienten auftraten, waren im Allgemeinen mit denen vergleichbar, die im Zusammenhang mit Sacituzumab govitecan oder Pembrolizumab im Rahmen der Brustkrebsbehandlung auftraten. Die häufigsten Nebenwirkungen bei mit Sacituzumab govitecan in Kombination mit Pembrolizumab behandelten Patienten waren Diarrhö (70,1 %), Übelkeit (67,9 %), Neutropenie (62,9 %), Ermüdung/Fatigue (58,4 %), Alopezie (51,6 %), Obstipation (40,7 %), Anämie (36,7 %) und Erbrechen (29,4 %), und die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher waren Neutropenie (43,0 %) und Diarrhö (10,0 %).

Durch die Kombination von Sacituzumab govitecan mit Pembrolizumab erhöhte sich

nicht die Häufigkeit oder der Schweregrad von mit Pembrolizumab assoziierten immunvermittelten Nebenwirkungen.

Wenn Sacituzumab govitecan in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht wird, sind vor Beginn der Behandlung die Fachinformationen der jeweiligen Kombinationspartner zu konsultieren. Nebenwirkungen, die für Sacituzumab Govitecan oder die einzelnen Kombinationspartner bei Anwendung als Monotherapie bekannt sind, können auch während der Kombinationstherapie auftreten, selbst wenn diese Reaktionen in klinischen Studien mit Kombinationstherapie nicht berichtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf einem Datensatz aus vier klinischen Studien unter Beteiligung von 963 Patienten, die Sacituzumab govitecan 10 mg/kg Körpergewicht zur Behandlung von metastasiertem TNBC und HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom erhielten. Im Median lag die Exposition von Sacituzumab govitecan in diesem Datensatz bei 5,29 Monaten.

Die Sicherheit von Sacituzumab govitecan in Kombination mit Pembrolizumab wurde außerdem in einer klinischen Studie mit 221 Patienten mit metastasiertem TNBC untersucht, deren Tumoren PD-L1 exprimierten und die Sacituzumab govitecan 10 mg/kg an den Tagen 1 und 8 und Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus erhielten. Die mediane Exposition von Sacituzumab govitecan im Kombinationstherapie-Datensatz betrug 8,9 Monate.

Die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Sacituzumab govitecan als Monotherapie oder in Kombination mit Pembrolizumab beobachtet oder im Rahmen der Anwendung von Sacituzumab govitecan nach der Zulassung gemeldet wurden, sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf den Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse beliebiger Ursache, wobei ein Teil der Ereignisse für eine Nebenwirkung andere Ursachen als Sacituzumab govitecan haben kann, wie z. B. die Grunderkrankung, andere Arzneimittel oder nicht damit zusammenhängende Ursachen. Der Schweregrad unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurde basierend auf den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse, CTCAE) beurteilt, wobei die Schweregrade wie folgt definiert sind: Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittelgradig, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und Grad 5 = Tod.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3: Liste der Nebenwirkungen

Systemorgan-klasse (SOC) und Häufigkeit	Monotherapie	In Kombination mit Pembrolizumab
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Harnwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege	Harnwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Sepsis Pneumonie Influenza Bronchitis Nasopharyngitis Sinusitis Oraler Herpes	Sepsis Pneumonie Influenza Bronchitis Nasopharyngitis Sinusitis Oraler Herpes
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Neutropenie ¹ Anämie ² Leukopenie ³ Lymphopenie ⁴	Neutropenie ¹ Anämie ² Leukopenie ³
Häufig	Febrile Neutropenie Thrombozytopenie ⁵	Febrile Neutropenie Lymphopenie ⁴ Thrombozytopenie ⁵
Erkrankungen des Immunsystems		
Sehr häufig	Überempfindlichkeit ⁶	Überempfindlichkeit ⁶
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Verminderter Appetit Hypokaliämie Hypomagnesiämie	Verminderter Appetit
Häufig	Dehydratation Hyperglykämie Hypophosphatämie Hypokalzämie Hyponatriämie	Dehydratation Hyperglykämie Hypokaliämie Hypomagnesiämie Hypophosphatämie Hypokalzämie Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		
Häufig	Schlaflosigkeit Angst	Schlaflosigkeit Angst
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Kopfschmerzen Schwindelgefühl	Kopfschmerzen Schwindelgefühl
Häufig	Dysgeusie	Dysgeusie
Gefäßerkrankungen		
Häufig	Hypotonie	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Dyspnoe ⁷ Husten	Husten
Häufig	Epistaxis Husten mit Auswurf Rhinorrhoe Nasenverstopfung Hustensyndrom der oberen Atemwege	Dyspnoe ⁷ Epistaxis Husten mit Auswurf Rhinorrhoe Nasenverstopfung
Gelegentlich		Hustensyndrom der oberen Atemwege
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhö Erbrechen Obstipation Stomatitis Übelkeit Abdominalschmerz	Diarrhö Erbrechen Obstipation Stomatitis Übelkeit Abdominalschmerz
Häufig	Neutropene Kolitis ⁸ Kolitis Schmerzen Oberbauch Dyspepsie Gastroösophageale Refluxerkrankung Bauch aufgetrieben	Kolitis Schmerzen Oberbauch Dyspepsie Gastroösophageale Refluxerkrankung Bauch aufgetrieben
Gelegentlich	Enteritis	Neutropene Kolitis ⁸ Enteritis

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 3

Systemorgan- klasse (SOC) und Häufigkeit	Monotherapie	In Kombination mit Pembrolizumab
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Alopezie Ausschlag Pruritus	Alopezie Ausschlag Pruritus
Häufig	Makulo-papulöser Ausschlag Hauthyperpigmentierung Dermatitis akneiform Trockene Haut	Makulo-papulöser Ausschlag Hauthyperpigmentierung Dermatitis akneiform Trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Rückenschmerzen Arthralgie	Rückenschmerzen Arthralgie
Häufig	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend Muskelspasmen	Brustschmerzen die Skelett- muskulatur betreffend Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig	Hämaturie Proteinurie Dysurie	Hämaturie Proteinurie Dysurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue ⁹	Ermüdung/Fatigue ⁹
Häufig	Schmerz Schüttelfrost	Schmerz Schüttelfrost
Untersuchungen		
Sehr häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Gewicht erniedrigt Alkalische Phosphatase im Blut erhöht
Häufig	Gewicht erniedrigt Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

- 1: Umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Neutropenie; Neutrophilenzahl erniedrigt.
- 2: Umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Anämie; Hämoglobin erniedrigt; Erythrozytenzahl erniedrigt.
- 3: Umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Leukopenie; Leukozytenzahl erniedrigt.
- 4: Umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Lymphopenie; Lymphozytenzahl erniedrigt.
- 5: Umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Thrombozytopenie; Thrombozytenzahl vermindert.
- 6: Überempfindlichkeitsereignisse wurden bis zum Ende des Tages nach der Verabreichung der Behandlung gemeldet. Umfasst Ereignisse, die nach den folgenden bevorzugten Begriffen kodiert sind: Ausschlag, infusionsbedingte Reaktion, Überempfindlichkeit, periorbitales Ödem, Dermatitis an der Katheterstelle, Kontrastmittelreaktion, allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Ekzem, erythematöser Hautausschlag, Urtikaria, anaphylaktische Reaktion, Bronchospasmus, Konjunktivitis allergisch, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, Dermatitis exfoliativa generalisiert, Arzneimittel-überempfindlichkeit, allergische Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag pustulös, allergische Rhinitis, schwellendes Gesicht, Schwellung des Augenlids, geschwollene Zunge, Typ-IV-Allergie, Husten mit Pruritus, Husten mit Ausschlag, Dyspnoe mit Pruritus, Dyspnoe mit Ausschlag, Dyspnoe mit Giemen und Ausschlag, Hypotonie mit Dyspnoe.
- 7: Umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Dyspnoe, Belastungsdyspnoe
- 8: Umfasst den bevorzugten Begriff neutropene Kolitis und Ereignisse, die als Typhilitis gemeldet wurden
- 9: Umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Fatigue, Asthenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachstehenden Daten spiegeln die Informationen für wesentliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Sacituzumab govitecan als Monotherapie in klinischen Prüfungen wider (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlungsleitlinien für diese Nebenwirkungen sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 beschrieben.

Neutropenie

Die mediane Zeit bis zum Beginn einer Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie)

nach Beginn des ersten Behandlungszyklus betrug 20 Tage. Die mediane Dauer der Neutropenie betrug 10 Tage.

Neutropenie trat bei 67,3% der mit Sacituzumab govitecan behandelten Patienten auf, einschließlich Neutropenie Grad 3–4 bei 48,6% der Patienten. Neutropenie war bei 14,2% der Patienten der Grund für eine Dosisreduktion. Neutropene Kolitis wurde bei 1,3% der Patienten beobachtet. Tödliche Infektionen infolge einer Neutropenie (einschließlich neutropene Kolitis) traten bei 0,6% der Patienten auf.

Febrile Neutropenie trat bei 5,6% der mit Sacituzumab govitecan behandelten Patienten auf. Febrile Neutropenie war bei 2,7% der Patienten der Grund für eine Dosisreduktion.

Anwendung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität

Die Inzidenz von Neutropenie Grad 3–4 betrug 59,6% bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel homozygot waren, 50,7% bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel heterozygot waren, und 44,9% bei Patienten, die für das Wildtyp-Allel homozygot waren. Die Inzidenz von febriler Neutropenie Grad 3–4 betrug 10,6% bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel homozygot waren, 5,9% bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel heterozygot waren, und 4,3% bei Patienten, die für das Wildtyp-Allel homozygot waren. Die Inzidenz von Anämie Grad 3–4 betrug 10,6% bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel homozygot waren, 6,4% bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel heterozygot waren, und 6,3% bei Patienten, die für das Wildtyp-Allel homozygot waren. Bei Patienten, die für das UGT1A1*6-Allel heterozygot waren, betrug die Inzidenz von Neutropenie, febriler Neutropenie bzw. Anämie Grad 3–4 jeweils 53,8%, 7,7% bzw. 7,7%.

Im Vergleich zu Patienten, die für das Wildtyp-Allel homozygot waren, wurde bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel homozygot waren, und bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel heterozygot waren, ein früheres medianes Auftreten von Neutropenie und Anämie beobachtet.

Diarrhö

Nach Beginn des ersten Behandlungszyklus, betrug die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö im Median 13 Tage. Die mediane Dauer der Diarrhö betrug 7 Tage.

Diarrhö trat bei 59,9% der mit Sacituzumab govitecan behandelten Patienten auf. Ereignisse vom Grad 3 traten bei 10,0% der Patienten auf. Vier von 963 Patienten (< 1%) brachen die Behandlung aufgrund einer Diarrhö ab.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen, die bis zum Ende des auf die Dosisgabe folgenden Tages gemeldet wurden, traten bei 12,8% der mit Sacituzumab govitecan behandelten Patienten auf. Überempfindlichkeit Grad 3 und höher trat bei 0,5% der mit Sacituzumab govitecan behandelten Patienten auf. Die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen, die zu einem dauerhaften Absetzen von Sacituzumab govitecan führten, betrug 0,2%.

Immunogenität

In klinischen Studien mit Patienten, die mit Sacituzumab govitecan behandelt wurden, bildeten 13 (1,2%) von 1058 Patienten nach der Verabreichung Antikörper gegen Sacituzumab govitecan; 10 dieser Patienten (0,9% aller mit Sacituzumab govitecan behandelten Patienten) wiesen neutralisierende Antikörper gegen Sacituzumab govitecan auf. In der Studie ASCENT-04 wurden bei 207 Patienten, die im Hinblick auf Antikörper gegen Sacituzumab govitecan auswertbar waren und Sacituzumab govitecan 10 mg/kg in Kombination mit Pembrolizumab erhielten,

Trodelvy® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



keine therapieinduzierten Antikörper gegen Sacituzumab govitecan beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren (8 %) war die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse höher als bei jüngeren Patienten (4 %) mit metastasiertem Mammakarzinom. Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren wurden höhere Inzidenzraten für febrile Neutropenie und schwere Diarrhö beobachtet. Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren wurde eine höhere Inzidenzrate tödlicher Infektionen beobachtet. Bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren (52 %) gab es eine höhere Inzidenzrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse als bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren (35 %) und Patienten unter einem Alter von 65 Jahren (25 %) mit metastasiertem Mammakarzinom.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien führten Dosen von bis zu 18 mg/kg (ca. das 1,8-Fache der empfohlenen Höchstdosis von 10 mg/kg Körpergewicht) zu einer höheren Inzidenz schwerer Neutropenie.

Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen, insbesondere schwerer Neutropenie, überwacht und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX17.

Wirkmechanismus

Sacituzumab govitecan bindet an Trop-2-exprimierende Tumorzellen und wird in die Zellen internalisiert, woraufhin SN-38 aus einem hydrolysierbaren Linker freigesetzt wird. SN-38 interagiert mit Topoisomerase I und verhindert den Wiederverschluss von durch Topoisomerase I induzierten Einzelstrangbrüchen. Die daraus resultierende Schädigung der DNA führt zur Apoptose und zum Zelltod.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC)

In Kombination mit Pembrolizumab bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren PD-L1 exprimieren (ASCENT-04)

Die Wirksamkeit von Sacituzumab govitecan in Kombination mit Pembrolizumab wurde in einer multizentrischen, offenen, randomisierten Studie (ASCENT-04) untersucht, an der 443 Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC teilnahmen, die zuvor noch keine systemische Therapie gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten und deren Tumoren bei der Voruntersuchung PD-L1 exprimierten (definiert als Tumoren mit einem CPS ≥ 10 unter Verwendung des PD-L1 IHC 22C3-Assays). Die Patienten durften im Frühstadium des TNBC eine Chemotherapie mit oder ohne PD-1- oder PD-L1-Inhibitor und/oder eine Strahlentherapie erhalten haben; jedoch mussten mindestens 6 Monate zwischen dem Abschluss der kurativen systemischen Brustkrebstherapie oder der Operation – je nachdem, was zuletzt erfolgte – und dem ersten lokalen oder Fernrezidiv liegen. Eine vorherige Behandlung mit Topoisomerase-1-Inhibitoren oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, die einen Topoisomerase-Inhibitor enthalten, war nicht zulässig.

Patienten mit aktiver chronisch-entzündlicher Darmerkrankung oder Perforation des Gastrointestinaltrakts (GI) innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie oder mit aktiven schwerwiegenden Infektionen, die eine systemische antimikrobielle Therapie erforderten, waren ausgeschlossen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach behandlungsfreiem Intervall (*De-novo*-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der kurativen Behandlung versus Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der kurativen Behandlung) sowie nach geografischer Region (Vereinigte Staaten, Kanada, Westeuropa vs. Rest der Welt) und früherer Exposition gegenüber PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren (ja vs. nein).

Die Patienten wurden randomisiert (1:1), um eine der folgenden Behandlungen zu erhalten:

- Sacituzumab govitecan 10 mg/kg als intravenöse (i.v.) Infusion an den Tagen 1 und 8 von 21-tägigen Zyklen und Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 von 21-tägigen Zyklen. Pembrolizumab wurde über maximal 35 Zyklen (etwa 24 Monate) hinweg verabreicht.
- Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 von 21-tägigen Zyklen in Kombination mit nab-Paclitaxel 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage oder Paclitaxel 90 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage oder Gemcitabin 1 000 mg/m² und Carboplatin AUC 2 mg/ml/min an den Tagen 1 und 8 alle 21 Tage. Pembrolizumab wurde über maximal 35 Zyklen (etwa 24 Monate) hinweg verabreicht.

Die Patienten wurden bis zum anhand BICR (*Blinded, Independent, Central Review*, Prüfung durch verblindetes, unabhängiges, zentrales Überprüfungsgremium) verifizierten

Fortschreiten der Erkrankung, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Tod oder bis zum Widerruf der Einwilligung behandelt. Die Tumorbildgebung erfolgte in den ersten 18 Monaten alle 8 Wochen, danach alle 12 Wochen. Nach BICR-verifiziertem radiologisch bestätigtem Fortschreiten der Erkrankung und Abbruch der Studienbehandlung konnten Patienten, die auf eine Behandlung nach Wahl des Arztes (*Treatment of Physician's Choice*, TPC) und Pembrolizumab randomisiert worden waren, in die Crossover-Phase dieser Studie aufgenommen werden, um eine Monotherapie mit Sacituzumab govitecan zu erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) anhand BICR gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST)-Kriterien Version 1.1. Zu den weiteren Wirksamkeitsendpunkten zählten das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und die objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR).

Das mediane Alter der Patienten in der Studienpopulation betrug 55 Jahre (Bereich: 23–88 Jahre), und 26 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter. Alle Patienten waren weiblich (100 %). Die Mehrheit der Patienten war weiß (58 %) und asiatischer Herkunft (24 %); 6 % waren amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, 5 % waren schwarz und 3 % gehörten einer anderen ethnischen Gruppe an. Vierunddreißig Prozent der Patienten wiesen bei der Voruntersuchung eine metastasierte *De-novo*-Erkrankung auf, 18 % der Patienten hatten ein Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der kurativen Behandlung und 48 % hatten ein Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der kurativen Behandlung. Eins Komma vier Prozent (1,4 %) der Patienten hatten zuvor einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten. Bei Studienbeginn wiesen alle Patienten einen ECOG-Performance-Status von 0 (70 %) oder 1 (30 %) auf. 36 % der Patienten waren prämenopausal und 64 % postmenopausal. Die Mehrheit der Patienten (95 %) wies bei der Voruntersuchung eine metastasierte Erkrankung auf; bei 3 % der Patienten wurden Hirnmetastasen beobachtet. Eine BRCA-Mutationsanalyse mittels Gesamtgenomsequenzierung lag für 75 % der Teilnehmer vor; dabei wiesen 21 % der Teilnehmer Tumoren mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen auf.

Sacituzumab govitecan in Kombination mit Pembrolizumab zeigte anhand BICR eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS im Vergleich zur TPC in Kombination mit Pembrolizumab. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse des OS betrug die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten 22,5 Monate. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4, Abbildung 1 und Abbildung 2 zusammengefasst.

Zuvor unbehandeltes, nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes TNBC bei Patienten, die für eine PD-1-/PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind (ASCENT-03)

Die Wirksamkeit von Sacituzumab govitecan wurde in einer multizentrischen, offenen, randomisierten Studie (ASCENT-03) unter-

Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte (ASCENT-04)

	Sacituzumab govitecan 10 mg/kg in Kombination mit Pembrolizumab n = 221	TPC in Kombination mit Pembrolizumab n = 222
Progressionsfreies Überleben anhand BICR ¹		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignissen	109 (49 %)	140 (63 %)
Medianes PFS in Monaten (95-%-KI)	11,2 (9,3, 16,7)	7,8 (7,3, 9,3)
Hazard Ratio (95-%-KI) ²	0,65 (0,51, 0,84)	
p-Wert ³	0,0009	
Objektive Ansprechrates anhand BICR ¹		
ORR (95-%-KI) ⁴	60 % (53, 66)	53 % (46, 60)
Gesamtüberleben ⁵		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignissen	97 (43,9 %)	106 (47,7 %)
Medianes OS in Monaten (95-%-KI)	31,21 (25,56, NE)	28,39 (24,44, NE)
Hazard Ratio (95-%-KI) ²	0,915 (0,694, 1,206)	

¹ Basierend auf der Primäranalyse des PFS (Datenstichtag: 3. März 2025) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten

² Hazard Ratio basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell

³ Stratifizierter Log-Rank-Test, angepasst für Stratifizierungsfaktoren: behandlungsfreies Intervall (*De-novo*-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der kurativen Behandlung) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt)

⁴ Basierend auf 2-seitigen 95 %-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode

⁵ Basierend auf Zwischenanalyse des OS (Datenstichtag: 16. Februar 2026)

BICR = verblindetes, unabhängiges, zentralisiertes Überprüfungs-gremium (*Blinded Independent Central Review*);

NE = Nicht erreicht

TPC = nab-Paclitaxel, Paclitaxel oder Gemcitabin

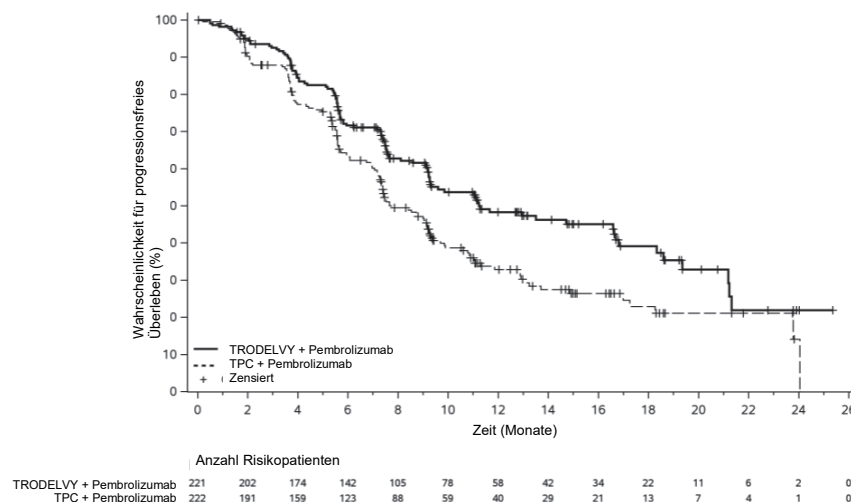
Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Sacituzumab govitecan 10 mg/kg als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus (n = 279) oder eine Behandlung nach Wahl des Arztes (*Treatment of Physician's Choice*, TPC, n = 279) zu erhalten. Die TPC wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung aus einem der folgenden Regimen bestimmt: Gemcitabin und Carboplatin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach *De-novo*-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der kurativen Behandlung versus Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der kurativen Behandlung sowie nach geografischer Region (Vereinigte Staaten, Kanada, Westeuropa vs. Rest der Welt).

Die Patienten wurden bis zum anhand BICR (*Blinded, Independent, Central Review*, Prüfung durch verblindetes, unabhängiges, zentrales Überprüfungs-gremium) verifizierten Fortschreiten der Erkrankung, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Tod oder bis zum Widerruf der Einwilligung behandelt. Die Tumorbidgebung erfolgte im ersten Jahr alle 6 Wochen, danach alle 12 Wochen. Nach BICR-verifiziertem objektivem Fortschreiten der Erkrankung und Abbruch der Studienbehandlung konnten Patienten, die auf die TPC-Chemotherapie randomisiert worden waren, Sacituzumab govitecan in der Crossover-Phase der Studie erhalten, sofern sie die entsprechenden Voraussetzungen erfüllten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) anhand BICR gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST)-Kriterien Version 1.1. Zu den weiteren Wirksamkeitsendpunkten zählten das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und die objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR) anhand BICR.

Das mediane Alter der Studienpopulation betrug 55 Jahre (Bereich: 23–86 Jahre), und 26 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter; 99,5 % der Patienten waren weiblich. Die Mehrheit der Patienten war weiß (64 %); 23 % waren asiatischer Herkunft, 3 % waren schwarz und 4 % gehörten einer anderen ethnischen Gruppe an. Einunddreißig Prozent (31 %) der Patienten wiesen eine *De-novo*-Erkrankung auf, 21 % der Patienten hatten eine Rezidiv-erkrankung mit einem krankheitsfreien Intervall (*disease-free interval*, DFI) von 6 bis 12 Monaten und 48 % der Patienten mit einem DFI > 12 Monaten. Bei 99,5 % der eingeschlossenen Patienten waren die Tumoren PD-L1-negativ, bei 0,5 % der Patienten waren die Tumoren PD-L1-positiv. Bei Studienbeginn wiesen alle Patienten einen ECOG-Performance-Status von 0 (66 %) oder 1 (34 %) auf. Die Mehrheit der Patienten (97,8 %) wies bei der Voruntersuchung eine metastasierte Erkrankung auf; bei 5 % der Patienten wurden Hirnmetastasen beobachtet. Der BRCA-1/2-Mutationsstatus war bei 76 % der Teilnehmer bekannt, von denen 18 % der getesteten Studienteilnehmer positive BRCA-Mutationen aufwiesen.

Sacituzumab govitecan zeigte anhand BICR eine statistisch signifikante Verbesserung

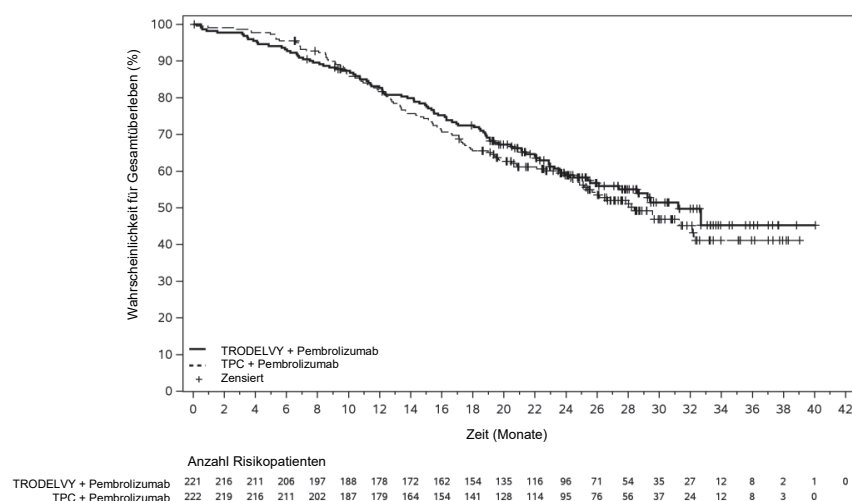
Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben nach BICR in ASCENT-04

sucht, an der 558 Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC) teilnahmen, die zuvor noch keine systemische Therapie gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten und für eine Therapie mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren nicht geeignet waren. In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (definiert als Tumor-CPS < 10 unter Verwendung des IHC-22C3-Assays) sowie Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (definiert als CPS ≥ 10 unter Verwendung des IHC-22C3-Assays), sofern sie im (neo)adjuvanten Setting einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten hatten

oder eine Komorbidität aufwiesen, die eine Behandlung mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor ausschloss.

Die Patienten durften im Frühstadium des TNBC eine Chemotherapie mit oder ohne PD-1- oder PD-L1-Inhibitor und/oder eine Strahlentherapie erhalten haben; jedoch mussten mindestens 6 Monate zwischen dem Abschluss der systemischen (neo)adjuvanten Brustkrebstherapie oder der Operation – je nachdem, was zuletzt erfolgte – und dem ersten lokalen oder Fernrezidiv liegen. Eine vorherige Behandlung mit Topoisomerase-1-Inhibitoren oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, die einen Topoisomerase-Inhibitor enthalten, war nicht zulässig.

Abbildung 2: Gesamtüberleben in ASCENT-04



des PFS im Vergleich zur TPC. Zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse des OS betrug die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten 17,7 Monate.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5, Abbildung 3 und Abbildung 4 zusammengefasst.

Nicht resezierbares oder metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom (ASCENT)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sacituzumab govitecan wurde in der internationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie ASCENT (IMMU-132-05) untersucht, die mit 529 Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC durchgeführt wurde, welche nach mindestens zwei vorherigen Chemotherapien (keine Obergrenze) gegen Brustkrebs ein Rezidiv erlitten hatten. Eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie bei einer Erkrankung im frühen Stadium („limited disease“) galt als eine der erforderlichen vorherigen Behandlungen, wenn innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung auftrat. Alle Patienten erhielten zuvor eine Behandlung mit Taxanen, entweder als adjuvante oder neoadjuvante Therapie oder als Therapie einer fortgeschrittenen Krebserkrankung, sofern sie keine Kontraindikation hatten bzw. keine Unverträglichkeit gegenüber Taxanen aufwiesen. Poly-ADP-Ribose-Polymerase(PARP)-Inhibitoren waren als eine der zwei vorherigen Chemotherapien bei Patienten mit dokumentierter BRCA1-/BRCA2-Keimbahnmutation zulässig.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Sacituzumab govitecan 10 mg/kg als intravenöse Infusion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus oder eine Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC), die entsprechend der Körperoberfläche und gemäß der zugelassenen Produktinformation dosiert wurde, zu erhalten. Die TPC wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung aus einem der folgenden Monotherapie-Regimen bestimmt: Eribulin (n = 139), Capecitabin (n = 33), Gemcitabin (n = 38) oder Vinorelbin (außer in Fällen, in denen der Patient eine Neuropathie

≥ Grad 2 aufwies, n = 52). Patienten mit stabilen Hirnmetastasen (vorbehandelt, nicht fortschreitend, ohne Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krampfanfällen und unter stabiler Corticosteroid-Dosis seit mindestens 2 Wochen) waren für die Aufnahme in die Studie geeignet. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) zur Bestimmung der Hirnmetastasen war nur bei Patienten mit bekannten oder Verdacht auf Hirnmetastasen erforderlich. Patienten mit bekanntem Morbus Gilbert-Meulengracht, nur die Knochen betreffender Erkrankung, mit bekannter instabiler Angina pectoris,

Myokardinfarkt oder kongestivem Herzversagen in der Vorgeschichte, aktiver chronisch-entzündlicher Darmerkrankung oder Perforation des Gastrointestinaltrakts (GI), Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV), aktiver Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion oder Patienten, die innerhalb von 30 Tagen zuvor mit einem Lebendimpfstoff geimpft wurden oder die vorher Irinotecan erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden so lange behandelt, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftrat. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war das PFS bei Patienten ohne Hirnmetastasen bei Baseline (d.h. BMNeg [Brain Metastases-Negative]), gemessen von einem verblindeten, unabhängigen, zentralisierten Überprüfungsgremium (BICR) aus Radiologieexperten anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1. Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren das PFS anhand BICR für die Gesamtpopulation, einschließlich aller Patienten mit und ohne Hirnmetastasen, das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR).

Die primäre Analyse umfasste 235 BMNeg-Patienten in der Sacituzumab-govitecan-Gruppe und 233 BMNeg-Patienten in der TPC-Gruppe. Die Analyse der Gesamtpopulation umfasste 267 Patienten in der Sacitu-

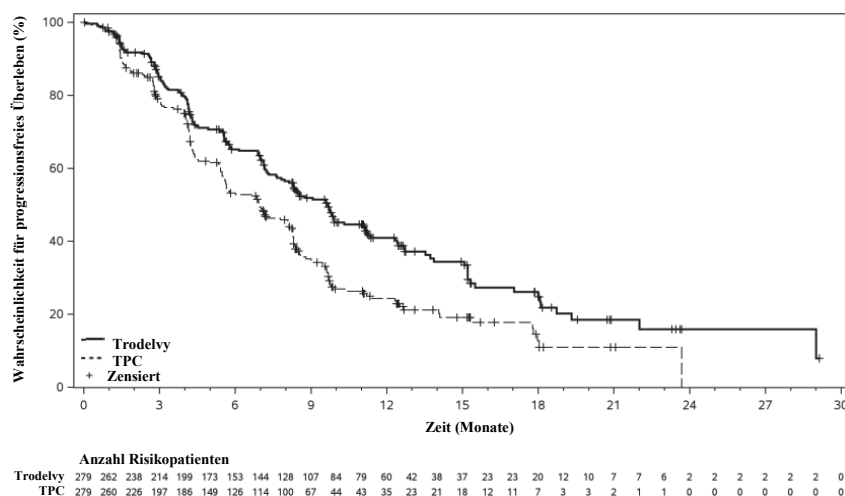
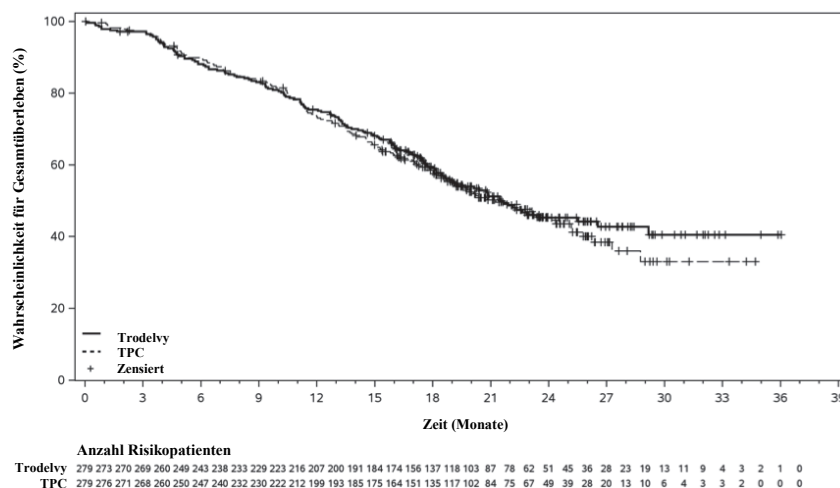
Tabelle 5. Wirksamkeitseindpunkte (ASCENT-03)

	Sacituzumab govitecan n = 279	TPC n = 279
Progressionsfreies Überleben anhand BICR ¹		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignissen	161 (58 %)	188 (67 %)
Medianes PFS in Monaten (95-%-KI)	9,7 (8,1; 11,1)	6,9 (5,6; 8,2)
Hazard Ratio (95-%-KI) ²	0,62 (0,50; 0,77)	
p-Wert ³	< 0,0001	
Objektive Ansprechrate anhand BICR ¹		
ORR (95-%-KI) ⁴	48 % (42 %, 54 %)	46 % (40 %, 52 %)
Gesamtüberleben ⁵		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignissen	139 (50 %)	144 (52 %)
Medianes OS in Monaten (95-%-KI)	21,5 (18,9; 26,5)	21,3 (18,7; 25,2)
Hazard Ratio (95-%-KI) ²	0,95 (0,75; 1,20)	

- Basierend auf der Primäranalyse des PFS (Datenstichtag: 2. April 2025) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,2 Monaten
- Hazard Ratio mit 95 %-Konfidenzintervallen basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Randomisierungsstratifizierungsfaktoren: Stratifizierung nach Erkrankung (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der kurativen Behandlung) sowie nach geografischer Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt)
- Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test, adjustiert für Randomisierungsstratifizierungsfaktoren: Stratifizierung nach Erkrankung (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der kurativen Behandlung) sowie nach geografischer Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt)
- Das 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der exakten Clopper-Pearson-Methode.
- Basierend auf der ersten Zwischenanalyse des OS (Datenstichtag 27. Oktober 2025) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,7 Monaten

BICR = verblindetes, unabhängiges, zentralisiertes Überprüfungsgremium (*Blinded Independent Central Review*); KI = Konfidenzintervall

TPC = Gemcitabin und Carboplatin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel

Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben nach BICR in ASCENT-03 (Datenstichtag 2. April 2025)

Abbildung 4: Gesamtüberleben in ASCENT-03 (Datenstichtag 27. Oktober 2025)


zumab govitecan-Gruppe und 262 Patienten in der TPC-Gruppe.

Die demografischen Daten und die Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation (n = 529) waren: medianes Alter von 54 Jahren (Bereich: 27–82 Jahre) und 81 % < 65 Jahre; 99,6 % weiblich; 79 % Weiß; 12 % Schwarz; die mediane Anzahl vorheriger systemischer Therapien betrug 4; 69 % hatten zuvor 2 bis 3 Chemotherapien erhalten; 31 % hatten zuvor > 3 Chemotherapien erhalten; 42 % hatten Lebermetastasen; 12 % hatten frühere oder gegenwärtige Hirnmetastasen; 8 % wiesen einen positiven BRCA1-/BRCA2-Mutationsstatus auf; der BRCA-Status war für 339 Patienten verfügbar. Bei Studieneintritt wiesen alle Patienten einen ECOG-Performance-Status von 0 (43 %) oder 1 (57 %) auf. Die mediane Zeit von der Diagnose des Krankheitsstadiums 4 bis zum Studieneintritt betrug 16,2 Monate (Bereich: –0,4 bis 202,9 Monate). Die häufigsten früheren Chemotherapien waren Cyclophosphamid (83 %), Anthracycline (83 %) einschließlich Doxorubicin (53 %), Paclitaxel (78 %), Carboplatin (65 %), Capecitabin (67 %), Gemcitabin (36 %), Docetaxel (35 %) und Eribulin (33 %). Insgesamt hatten 29 % der Patienten zuvor eine PD-1- oder PD-L1-Therapie erhalten. In der Gesamt-

population hatten 13 % der Patienten in der Sacituzumab-govitecan-Gruppe zuvor nur 1 systemische Therapie im Zusammenhang mit Metastasen erhalten.

Die Wirksamkeitsergebnisse in der BMNeg-Population zeigten bei Anwendung von Sacituzumab govitecan gegenüber TPC eine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich des PFS bzw. des OS mit *Hazard Ratios* (HR) von 0,41 (n = 468; 95 %-KI: 0,32, 0,52; p-Wert: < 0,0001) bzw. 0,48 (n = 468; 95 %-KI: 0,38, 0,59; p-Wert: < 0,0001). Das mediane PFS betrug bei mit Sacituzumab govitecan bzw. TPC behandelten Patienten 5,6 Monate bzw. 1,7 Monate und das mediane OS betrug 12,1 Monate bzw. 6,7 Monate.

Die Wirksamkeitsergebnisse in der Gesamtpopulation waren in der vorab festgelegten Endanalyse (Datenschnitt 11. März 2020) mit der BMNeg-Population konsistent und sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Die Ergebnisse einer aktualisierten Wirksamkeitsanalyse (finaler Datenschnitt vom 25. Februar 2021) waren mit der vorab festgelegten Endanalyse konsistent. Das mediane PFS nach BICR unter Sacituzumab govitecan betrug 4,8 Monate gegenüber 1,7 Monaten unter TPC (HR von 0,41;

95 %-KI: 0,33, 0,52). Das mediane OS unter Sacituzumab govitecan betrug 11,8 Monate gegenüber 6,9 Monaten unter TPC (HR von 0,51; 95 %-KI: 0,42, 0,63). Die Kaplan-Meier-Kurven für das aktualisierte PFS nach BICR und OS finden sich in Abbildungen 5 und 6.

Subgruppenanalyse

In Subgruppenanalysen waren die Verbesserungen des PFS und des OS bei mit Sacituzumab govitecan im Vergleich zu mit TPC behandelten Patienten über alle Patienten-Subgruppen hinweg konsistent, und zwar unabhängig von Alter, ethnischer Herkunft, BRCA-Status, Anzahl vorheriger systemischer Therapien insgesamt (2 und > 2, 2–3 und > 3) und im metastasierten Setting (1 und > 1), vorheriger Therapie mit Anthracyclinen oder PD-L1-Inhibitoren sowie Lebermetastasen.

Hirnmetastasen

Eine explorative Analyse des PFS bzw. des OS bei Patienten mit zuvor behandelten stabilen Hirnmetastasen zeigte eine stratifizierte HR von 0,65 (n = 61; 95 %-KI: 0,35, 1,22) bzw. 0,87 (n = 61; 95 %-KI: 0,47, 1,63). Das mediane PFS betrug bei mit Sacituzumab govitecan bzw. TPC behandelten Patienten 2,8 Monate bzw. 1,6 Monate und das mediane OS betrug 6,8 Monate bzw. 7,5 Monate.

Trop-2-Expression

Es wurden zusätzliche Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Wirksamkeit hinsichtlich des Ausmaßes der Trop-2-Expression des Tumors zu untersuchen; die Ergebnisse waren über die verschiedenen angewendeten Scoringverfahren hinweg konsistent. Bei Patienten mit niedrigen Trop-2-Konzentrationen, gemessen anhand einer in Quartile eingeteilten Membran-H-Score, wurde sowohl für das PFS (HR: 0,64; 95 %-KI: 0,37, 1,11), als auch für das OS (HR: 0,71; 95 %-KI: 0,42, 1,21), ein Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zu TPC gezeigt.

HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom

Nicht resezierbares oder metastasiertes HR-positives/HER2-negatives Mammakarzinom (TROPICS-02)

Die Wirksamkeit von Sacituzumab govitecan wurde in der multizentrischen, offenen, randomisierten Studie TROPICS-02 (IMMU-132-09) untersucht, die mit 543 Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom durchgeführt wurde, deren Erkrankung nach dem folgenden Setting fortgeschritten ist: ein CDK 4/6-Inhibitor, eine endokrine Therapie und ein Taxan. Die Patienten hatten zuvor mindestens zwei Chemotherapien im metastasierten Setting erhalten (von denen eine im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting verabreicht worden sein konnte, wenn innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie eine Progression oder ein Rezidiv auftrat). Patienten mit nur die Knochen betreffender Erkrankung, aktiver chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und bekannter Darmobstruktion in der Vorgeschichte, bekannter instabiler Angina pec-

Tabelle 6: Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtpopulation) – vorab festgelegte Endanalyse (ASCENT)

	Vorab festgelegte Endanalyse (Datenschnitt 11. März 2020)	
	Sacituzumab govitecan n = 267	Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC) n = 262
Progressionsfreies Überleben (PFS) ¹		
Anzahl Ereignisse (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Medianes PFS in Monaten (95-%-KI)	4,8 (4,1, 5,8)	1,7 (1,5, 2,5)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,43 (0,35, 0,54)	
p-Wert ²	< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl Todesfälle (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Medianes OS in Monaten (95-%-KI)	11,8 (10,5, 13,8)	6,9 (5,9, 7,7)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,51 (0,41, 0,62)	
p-Wert ²	< 0,0001	
Gesamtansprechrates (ORR)		
Anzahl Responder (%)	83 (31)	11 (4)
Odds Ratio (95-%-KI)	10,99 (5,66, 21,36)	
p-Wert ³	< 0,0001	
Vollständige Remission, n (%)	10 (4)	2 (1)
Partielle Remission, n (%)	73 (27)	9 (3)
Dauer des Ansprechens (DOR)		
Mediane DOR in Monaten (95-%-KI)	6,3 (5,5, 9,0)	3,6 (2,8, n. a.)

1 PFS wurde definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Datum des Todes beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

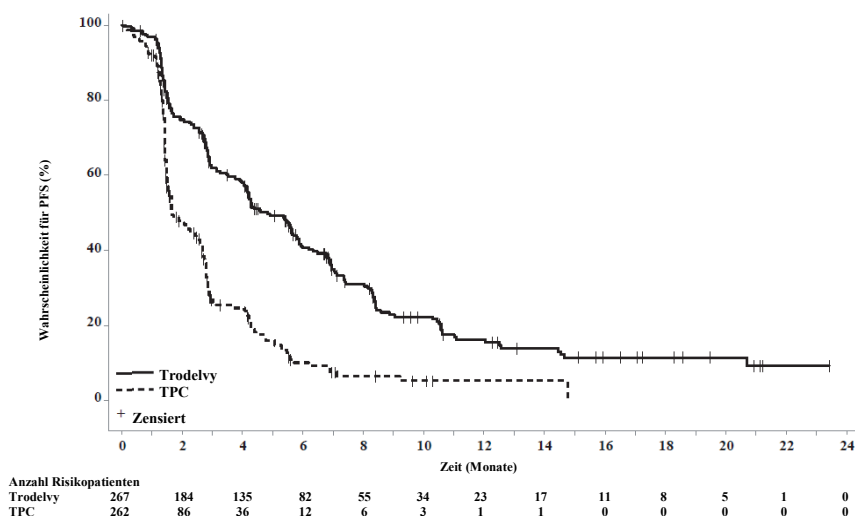
2 Stratifizierter Log-Rank-Test, angepasst für Stratifizierungsfaktoren: Anzahl vorheriger Chemotherapien, Vorhandensein bekannter Hirnmetastasen bei Studieneintritt und Region

3 Basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test

KI = Konfidenzintervall

n. a. = not applicable

Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben (Gesamtpopulation; finaler Datenschnitt vom 25. Februar 2021) anhand BICR in ASCENT



toris oder Myokardinfarkt oder kongestivem Herzversagen oder aktiver Hepatitis-B- oder -C-Infektion in der Vorgeschichte waren von der Studie ausgeschlossen.

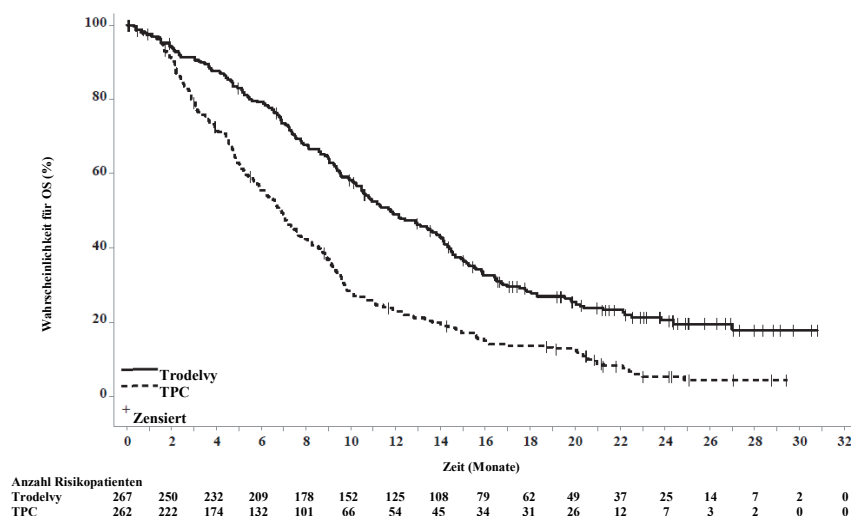
Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Sacituzumab govitecan 10 mg/kg als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus (n = 272) oder TPC (n = 271) zu erhalten. Die TPC wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung aus einem der folgenden Monotherapie-Regimen bestimmt: Eribulin (n = 130), Vinorelbin (n = 63), Gemcitabin (n = 56) oder Capecitabin (n = 22). Die Randomisierung wurde basierend auf früheren Chemotherapie-Regimen gegen eine metastasierte Erkrankung (2 vs. 3–4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und einer endokrinen Therapie im metastasierten Setting über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten (ja vs. nein) stratifiziert.

Die Patienten wurden so lange behandelt, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftrat. Das primäre Wirksamkeitskriterium war das PFS, bestimmt anhand BICR gemäß RECIST Version 1.1 Weitere Wirksamkeitskriterien waren OS, ORR anhand BICR und DOR anhand BICR.

Das mediane Alter der Studienpopulation betrug 56 Jahre (Bereich: 27–86 Jahre), und 26 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter. Fast alle Patienten waren weiblich (99 %). Die Mehrheit der Patienten waren Weiße (67 %); 4 % waren Schwarze, 3 % waren Asiaten und 26 % waren unbekannter ethnischer Herkunft. Die Patienten hatten im Median 7 (Bereich: 3 bis 17) vorherige systemische Regime in beliebigem Setting und 3 (Spanne: 0 bis 8) vorherige systemische Chemotherapie-Regime im metastasierten Setting erhalten. Ca. 42 % der Patienten hatten 2 vorherige Chemotherapie-Regime gegen eine metastasierte Erkrankung erhalten; im Vergleich dazu hatten 58 % der Patienten 3 oder 4 vorherige Chemotherapie-Regime erhalten. Die meisten Patienten hatten eine endokrine Therapie im metastasierten Setting über einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten (86 %) erhalten. Die Patienten hatten einen ECOG Performance-Status von 0 (44 %) oder 1 (56 %). Fünfundneunzig Prozent der Patienten hatten viszerale Metastasen; 4,6 % der Patienten hatten stabile, zuvor behandelte Hirnmetastasen.

Sacituzumab govitecan zeigte im Vergleich zu TPC eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS anhand BICR und des OS. Die Verbesserung des PFS anhand BICR und des OS war im Allgemeinen zwischen den vorab festgelegten Subgruppen konsistent. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Die Ergebnisse einer aktualisierten Wirksamkeitsanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 12,8 Monaten (Datenschnitttag 1. Dezember 2022) waren mit der vorab festgelegten Endanalyse konsistent. Das mediane PFS nach BICR unter Sacituzumab govitecan betrug 5,5 Monate gegenüber 4,0 Monaten unter TPC (HR von 0,65; 95%-KI: 0,53, 0,81). Das mediane OS unter Sacituzumab govitecan betrug 14,5 Monate gegenüber 11,2 Monaten unter TPC (HR von

Abbildung 6: Gesamtüberleben (Gesamtpopulation; finaler Datenschnitt vom 25. Februar 2021) in ASCENT

Tabelle 7: Wirksamkeitseindpunkte – vorab festgelegte Endanalyse (TROPiCS-02)

	Sacituzumab govitecan n = 272	TPC n = 271
Progressionsfreies Überleben anhand BICR ¹		
Anzahl Ereignisse (%)	170 (62,5 %)	159 (58,7 %)
Medianes PFS in Monaten (95-%-KI)	5,5 (4,2, 7,0)	4,0 (3,1, 4,4)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,661 (0,529, 0,826)	
p-Wert ²	0,0003	
PFS-Rate nach 12 Monaten, % (95-%-KI)	21,3 (15,2, 28,1)	7,1 (2,8, 13,9)
Gesamtüberleben ³		
Anzahl Ereignisse (%)	191 (70,2 %)	199 (73,4 %)
Medianes OS in Monaten (95-%- KI)	14,4 (13,0, 15,7)	11,2 (10,1, 12,7)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,789 (0,646, 0,964)	
p-Wert ²	0,0200	
Objektive Ansprechrate anhand BICR ³		
Anzahl Responder (%)	57 (21,0 %)	38 (14,0 %)
Odds Ratio (95-%-KI)	1,625 (1,034, 2,555)	
p-Wert	0,0348	

¹ PFS wurde definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Datum des Todes beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat (Datenstichtag 3. Januar 2022).

² Stratifizierter Log-Rank-Test, angepasst für Stratifizierungsfaktoren: vorherige Chemotherapie-Regime gegen eine metastasierte Erkrankung (2 vs. 3–4), viszerale Metastasen (ja vs. nein) und endokrine Therapie im metastasierten Setting über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten (ja vs. nein).

³ Basierend auf einer zweiten Zwischenanalyse des OS (Datenstichtag 1. Juli 2022).

BICR = verblindetes, unabhängiges, zentralisiertes Überprüfungsgremium (*Blinded, Independent, Central Review*); KI = Konfidenzintervall

0,79; 95 %-KI: 0,65, 0,95). Die Kaplan-Meier-Kurven für das aktualisierte PFS nach BICR und OS finden sich in Abbildungen 7 und 8.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sacituzumab govitecan eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Serumpharmakokinetik von Sacituzumab govitecan und SN-38 wurde bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs (*metastatic breast cancer*; mBC) untersucht, die Sacituzumab govitecan bei einer Dosis von 10 mg/kg als Monotherapie oder in Kombination mit Pembrolizumab erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter von Sacituzumab govitecan und freiem SN-38 bei Verabreichung als Monotherapie oder in Kombination mit Pembrolizumab sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Pembrolizumab hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Sacituzumab govitecan oder SN-38.

Verteilung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen betrug das Steady-State-Verteilungsvolumen von Sacituzumab govitecan bei Verabreichung als Monotherapie oder in Kombination mit Pembrolizumab 4,79 l.

Biotransformation

Es wurden keine Biotransformationsstudien mit Sacituzumab govitecan durchgeführt. SN-38 (der kleinmolekulare Anteil von Sacituzumab govitecan) wird durch UGT1A1 metabolisiert.

Elimination

Die mediane Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Sacituzumab govitecan bzw. freiem SN-38 betrug, basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse, bei Patienten, die Sacituzumab govitecan als Monotherapie oder in Kombination mit Pembrolizumab erhielten, 170 Stunden bzw. 21,4 Stunden. Die geschätzte mittlere (CV %) Clearance von Sacituzumab govitecan beträgt 0,129 l/h (21 %).

Besondere Patientengruppen

Im Rahmen von pharmakokinetischen Analysen an mit Sacituzumab govitecan behandelten Patienten wurden keine Auswirkungen von Alter, ethnischer Herkunft und leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsbeeinträchtigung auf die Pharmakokinetik von Sacituzumab govitecan festgestellt.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Die renale Elimination trägt bekanntermaßen minimal zur Ausscheidung von SN-38, dem kleinmolekularen Anteil von Sacituzumab govitecan, bei. Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik von Sacituzumab govitecan bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) vor.

Beeinträchtigung der Leber

Die Exposition von Sacituzumab govitecan bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber (Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Bilirubin > 1,0 bis ≤ 1,5-mal ULN und AST beliebiger Konzentration) ist vergleichbar mit der bei Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin und AST ≤ ULN).

Es liegen begrenzte Daten zu den Expositionen gegenüber Sacituzumab govitecan und freiem SN-38 bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Beeinträchtigung der Leber vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

SN-38 war in einem *In-vitro*-Mikronukleustest an Säugetierzellen bei Ovarialzellen des chinesischen Hamsters klastogen und war in einem bakteriellen *In-vitro*-Reverse-Mutations-Test (Ames-Test) nicht mutagen.

In einer Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Javaneraffen führte die intravenöse Anwendung von Sacituzumab govitecan bei Dosen von ≥ 60 mg/kg (dem 1,9-Fachen der für den Menschen empfohlenen Dosis von 10 mg/kg basierend auf allometrischer Skalierung des Körpergewichts) zu Atrophie des Endometriums, Uterusblutung, verstärkter Atresie der Ovarialfollikel und Atrophie der vaginalen Epithelzellen.

Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben nach BICR (Datenstichtag 1. Dezember 2022) in TROPiCS-02

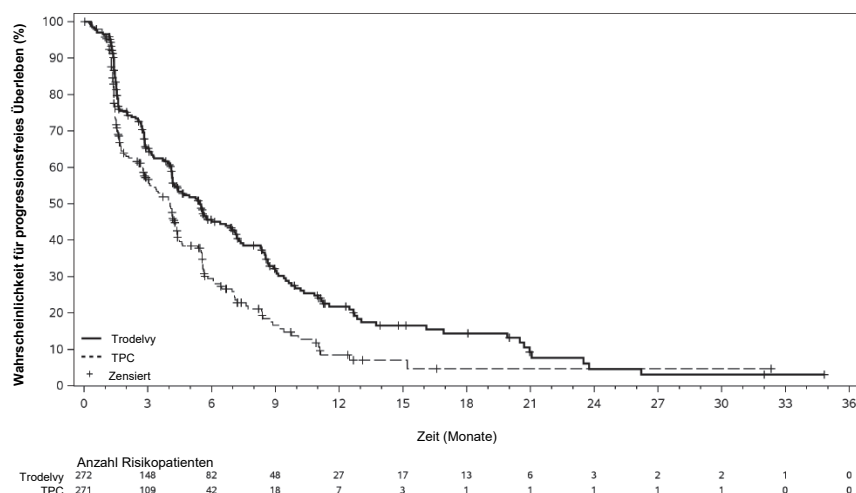


Abbildung 8: Gesamtüberleben (Datenstichtag 1. Dezember 2022) in TROPiCS-02

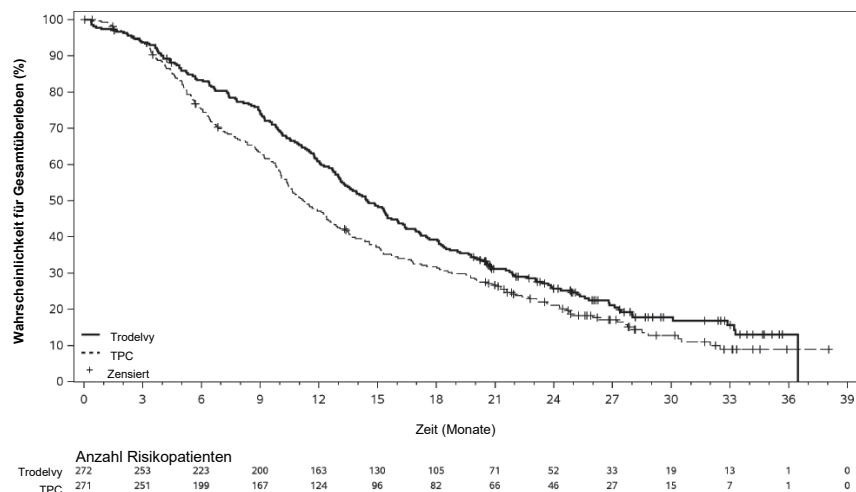


Tabelle 8: Zusammenfassung der mittleren PK-Parameter (CV%) von Sacituzumab govitecan und freiem SN-38

	Sacituzumab govitecan	Freies SN-38
C_{max} [ng/ml]	258 378 (17 %)	97 (41 %)
AUC_{0-168} [ng·h/ml]	12 285 980 (19 %)	3 120 (62 %)

* Berechnung der Parameter anhand einer Populations-PK-Analyse

C_{max} : maximale Serumkonzentration 0–168 Stunden nach der ersten Dosis

AUC_{0-168} : Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve über einen Zeitraum von 168 Stunden nach der ersten Dosis

In nicht-klinischen Daten zum neuartigen Hilfsstoff MES wurden bei herkömmlichen Studien zur Toxizität und Genotoxizität bei wiederholter Gabe keine speziellen Risiken für Menschen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

2-(Morpholin-4-yl)ethan-1-sulfonsäure (MES)
 Polysorbat 80 (E 433)
 Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
 3 Jahre.

Nach der Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung sollte unverzüglich zur Herstellung der verdünnten Infusionslösung verwendet werden. Der Infusionsbeutel, der die verdünnte Lösung enthält, kann bis zu 24 Stunden lang vor Licht ge-

schützt im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden, falls er nicht sofort verwendet wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
 Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Durchstechflasche aus farblosem, durchsichtigem Glas Typ 1, die mit einem elastomeren Butylstopfen versehen und mit einem Flip-off-Siegel aus Aluminium versiegelt ist und 200 mg Sacituzumab govitecan enthält.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Trodelvy ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Die entsprechenden Verfahren zur Handhabung und Beseitigung müssen eingehalten werden.

Rekonstitution

- Die erforderliche Dosis (mg) von Trodelvy basierend auf dem Körpergewicht des Patienten berechnen.
- Mithilfe einer sterilen Spritze langsam 20 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) in jede Durchstechflasche injizieren. Die daraus resultierende Konzentration beträgt 10 mg/ml.
- Die Durchstechflaschen behutsam schwenken und den Inhalt bis zu 15 Minuten lang auflösen lassen. Nicht schütteln. Das Produkt sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung sollte frei von sichtbaren Partikeln, durchsichtig und gelb sein. Die rekonstituierte Lösung nicht verwenden, wenn sie trübe oder verfärbt ist.
- Die Lösung unverzüglich zur Herstellung einer verdünnten Infusionslösung verwenden.

Verdünnung

- Das Volumen der rekonstituierten Lösung berechnen, das erforderlich ist, um die richtige Dosis gemäß dem Körpergewicht des Patienten zu erhalten.
- Das endgültige Volumen der Infusionslösung bestimmen, das erforderlich ist, um die richtige Dosis in einem Sacituzumab-govitecan-Konzentrationsbereich von 1,1 mg/ml bis 3,4 mg/ml zu verabreichen.
- Das Volumen an 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml), das dem Volumen der erforderlichen rekonstituierten Lösung entspricht, aus dem endgültigen Infusionsbeutel entnehmen und entsorgen.

- Die berechnete Menge der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der/den Durchstechflasche(n) entnehmen. Etwaige in der/den Durchstechflasche(n) verbleibende Mengen entsorgen.
- Um möglichst wenig Schaumbildung zu verursachen, das erforderliche Volumen an rekonstituierter Lösung langsam in einen Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid, Polyolefin (Polypropylen und/oder Polyethylen) oder Ethylvinylacetat injizieren. Den Inhalt nicht schütteln.
- Falls erforderlich, das Volumen im Infusionsbeutel nach Bedarf mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) anpassen, um eine Konzentration von 1,1 mg/ml bis 3,4 mg/ml zu erhalten. Es sollte ausschließlich 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) verwendet werden, da die Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels mit anderen Infusionslösungen nicht ermittelt wurde.
- Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, kann der Infusionsbeutel, der die verdünnte Lösung enthält, bis zu 24 Stunden lang vor Licht geschützt gekühlt bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Nicht einfrieren. Nach Herausnahme aus der Kühlung die verdünnte Lösung innerhalb von 8 Stunden (einschließlich Infusionszeit) bei Raumtemperatur bis 25 °C verabreichen.

Anwendung

- Trodelvy als intravenöse Infusion anwenden. Den Infusionsbeutel vor Licht schützen. Der Infusionsbeutel sollte während der Verabreichung an den Patienten abgedeckt werden, bis die Anwendung abgeschlossen ist. Es ist nicht notwendig, während der Infusion den Infusionsschlauch abzudecken oder einen lichtgeschützten Schlauch zu verwenden.
- Es kann eine Infusionspumpe verwendet werden.
- Trodelvy nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder zusammen mit diesen als Infusion verabreichen.
- Nach Ende der Infusion die Infusionsleitung mit 20 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) spülen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
 Carrigtohill
 County Cork, T45 DP77
 Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1592/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 22. November 2021
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 23. Juli 2026

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
 Fraunhoferstraße 17
 82152 Martinsried b. München
 Telefon: (089) 89 98 90-0
 Fax: (089) 89 98 90-90

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

