



Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) vid trippelnegativ metastaserad bröstcancer

Tidig bedömningsrapport 2021-10-27

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Sacituzumabgovitekan, alias IMMU-132, hRS7-SN38 (Trodelvy)
Nyhetsbeskrivning	Riktad tillförsel av en aktiv metabolit till irinotekan, till cancerceller som uttrycker Trop-2-receptorn.
Klassificering	ATC-kod: L01XC Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Gilead, Immunomedics
Indikation, förväntad	Metastaserad trippelnegativ bröstcancer (mTNBC) som tidigare behandlats med minst två behandlingar mot metastaserande sjukdom.
Verkningsmekanism	Sacituzumabgovitekan betecknar ett immunkonjugat som består av en antikropp som binder till cancerceller som uttrycker Trofoblast cellyte antigen-2 (Trop-2)-receptorn och den aktiva metaboliten av topoisomerashämmaren irinotekan (SN-38). Efter kontakt med Trop-2-receptorn internaliseras immunkonjugatet och SN-38 kan hämma topoisomeras och framkalla apoptos.
Dosering, förväntad	10 mg/kg dag 1 och dag 8 per 21 dagars cykel
Administreringsätt	Intravenös infusion.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021-03 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021-10 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA [1]
Berörd vårdverksamhet	Onkologer
Försäljningssätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	På den amerikanska websidan www.drugs.com anges följande pris för 180 mg Trodelvy 2173,59 \$ (18 000 SEK) [2]. Med dosering 10 mg/kg och 70 kg kroppsvikt krävs 700 mg/doseringstillfälle, det vill säga knappt fyra förpackningar per doseringstillfälle.
Annan påverkan	Denna behandling borde kunna ske inom befintlig verksamhet.
Sjukdomen	
Förekomst	Trippelnegativ bröstcancer utgör cirka 15 procent av fallen med invasiv bröstcancer [3]. Uppgifter om antal patienter som årligen insjuknar med trippelnegativ bröstcancer varierar mellan 700-1000 [4, 5]. Det är svårt att få fram exakta siffror på förekomsten av metastaserad trippelnegativ bröstcancer i Sverige, men det kan röra sig om cirka 100 patienter per år, varav hälften blir aktuella för 3:e linjens behandling enligt överläkare



	Theodoros Foukakis på Bröstcentrum Karolinska Universitetssjukhuset [5].
Sjukdomens svårighetsgrad	Prognosen vid metastaserad trippelnegativ bröstcancer är dålig, totalt från diagnos av metastas till död är det drygt ett års median överlevnad [5]. Idag behandlas patienter med kemoterapi i 3:e linjen beroende på vad som har använts tidigare (tex. kapecitabin, eribulin, vinorelbin), men responsfrekvensen är låg [5].
Nuvarande behandling	Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/> Behandlingsriktlinjer: För patienter med påvisat receptornegativ cancer eller biologiskt eller kliniskt aggressivt bröstcanceråterfall bör man direkt erbjuda cytostatikabehandling med hänsyn till ålder, tidigare given tilläggsbehandling, sjukdomsutbredning, samsjuklighet och tid i relation till primärt insjuknande. Läkemedel med god dokumentation vid cytostatikabehandling av metastaserad bröstcancer är antracykliner, taxaner, kapecitabin, vinorelbin, eribulin (ger ett par månaders överlevnadsvinst givet i linje 3 till 6) och gemcitabin tillsammans med paklitaxel eller platinumsalter. Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Bröstcancer, Nationellt vårdprogram, 2020-10-22 Version: 3.4 https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/nationellt-vardprogram-brostcancer.pdf

Vetenskaplig dokumentation

	ASCENT; NCT02574455 [6-8]	IMMU-132-01, NCT01631552 [3, 9]
Typ av studie	Fas III, öppen randomiserad, multicenter	Fas I/II
Status	avslutad	avslutad
Antal patienter	529 patienter randomiserades Därav 468 (2 män) i gruppen utan hjärnmetastaser, medianålder 54 år	515 totalt, varav 108 (1 man) med metastaserad trippelnegativ bröstcancer (mTNBC), medianålder 55 år
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> Vid senaste biopsi eller annan provtagning påvisas bröstcancer med <1% uttryck av östrogenreceptor (ER), progesteronreceptor (PR) och human epidermal tillväxtfaktor 2 (HER2) Refraktär eller återfall efter minst två standardbehandlingar mot avancerad metastaserad bröstcancer. Tidigare behandling med taxaner Uppfyller kriterier för behandling med kemoterapi (eribulin, kapecetabin, gemcitabin eller vinorelbin) ECOG 0–1, Spridning av sjukdomen enligt RESIST 1.1 Minst 2 veckor sedan tidigare cancerbehandling Minst 2 veckor sedan behandling med högdos kortikosteroider Hb > 9 g/dl, ANC (LPK) > 1500 /mm³, Trombocyter > 100 000/mm³ Adekvat njurfunktion: CrCl > 60 ml/min Vid levermetastaser: Bilirubin <1,5 gånger (ggr) övre normalvärde (UNL), ASAT <2,5 ggr UNL, ALAT <5 ggr UNL 	<ul style="list-style-type: none"> Ett stort antal olika maligniteter utöver mTNBC, såsom: Ventrikelcancer (adenocarcinom), hepatocellulär cancer, Icke-småcellig lungcancer, småcellig lungcancer, ovarialcancer (epitelialcellscancer), bröstcarcinom stadium IV, hormonrefraktär prostatacancer, huvud-nack-skivepitelcancer, njurcellscancer, urinblåsecancer, cervixcancer, glioblastoma multiforme, pankreascancer ECOG 0–1, Förväntad överlevnad ≥6 månader Minst 2 veckor efter tidigare cancerbehandling Minst 2 veckor efter behandling med högdos kortikosteroider Hb > 9 g/dl, ANC (LPK) > 1500 /mm³, Trombocyter > 100 000/mm³ Adekvat njur och leverfunktion: Bilirubin ≤ 1,5 ggr övre normalvärde (UNL), AST (ASAT) och ALT (ALAT) ≤ 3 ggr UNL, Vid levermetastaser AST och ALT ≤ 5 ggr UNL
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> Kvinnor som är gravida eller ammar Gilberts sjukdom Förekomst av hjärnmetastaser (patienter med stabila hjärnmetastaser under minst 4 veckor före behandling kunde inkluderas, men exkluderades från analysen av det primära utfallsmåttet) Andra maligniteter än non-melanomhudcancer eller cervixcancer in situ, med mindre än 3 års sjukdomsfritt intervall. HIV-positiv, HBV-positiv, HCV-positiv Antibiotikakrävande infektion inom en vecka före studiestart 	<ul style="list-style-type: none"> Kvinnor som är gravida eller ammar Gilberts sjukdom Obehandlade hjärnmetastaser ”Bulky disease”, dvs. tumörstorlek > 7 cm Andra maligniteter än non-melanom-hudcancer, eller cervixcancer in situ med mindre än 3 års sjukdomsfritt intervall. HIV-positiv, HBV-positiv, HCV-positiv Anamnes på instabil angina, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, KOL



	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinska eller psykiatriska tillstånd som enligt prövaren kan försvåra tolkningen av studieresultaten • Tidigare användning av irinotekan, 	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexi \geq grad 2, illamående eller kräkningar tecken på tarmobstruktion • Medicinska eller psykiatriska tillstånd som enligt prövaren kan försvåra tolkningen av studieresultaten • Tidigare anafylaktisk reaktion på irinotekan \geq grad 3 • Antibiotikabehandling inom en vecka före studiestart
Interventions-behandling	Sacituzumabgovitekan 10 mg/kg dag 1 och dag 8 varje 21 dagars cykel till sjukdomsprogress eller oacceptabla biverkningar (n=235).	Sacituzumabgovitekan 8 mg/kg, 10 mg/kg, 12 mg/kg respektive 18 mg/kg dag 1 och dag 8 varje 21 dagars cykel fram till sjukdomsprogress eller oacceptabla biverkningar. Endast för doseringen 10 mg/kg föreligger kliniska resultat.
Jämförelsearm	Kemoterapi med antingen eribulin (n=126), vinorelbin (n=47), kapecetabin (n=31) eller gemcitabin (n=29) enligt läkarens bedömning. Valet av preparat gjordes innan randomiseringen.	Utan jämförelsearm
Resultat Primär utfallsvariabel	Jämfört med kemoterapi hade sacituzumabgovitekan en statistiskt signifikant bättre effekt avseende primär och sekundära utfallsvariabler. Endast patienter utan hjärnmetastaser analyserades för den primära utfallsvariabeln. Median för progressfri överlevnad (PFS) , enligt RECIST 1.1 kriterier Sacituzumabgovitekan: 5,6 månader (95% KI, 4,3–6,3 månader) Kemoterapi: 1,7 månader (95% KI, 1,5–2,6 månader)	<u>Resultat redovisas endast för subgruppen med metastaserad trippelnegativ bröstcancer</u> Det primära syftet med studien var att få kunskap om säkerhetsprofilen (se nedan)
Sekundära utfallsvariabler (urval)	Median för PFS för samtliga randomiserade patienter (med eller utan hjärnmetastaser) Sacituzumabgovitekan: 4,8 månader (95% KI, 4,1 - 5,8) Kemoterapi: 1,7 månader (95% KI: 1,5 - 2,5) Median för total överlevnad (OS) för samtliga randomiserade patienter Sacituzumabgovitekan: 11,8 månader (95% KI: 10,5 - 13,8) Kemoterapi: 6,9 månader (95% KI: 5,9 - 7,7) Median för OS för patienter utan hjärnmetastaser Sacituzumabgovitekan: 12,1 månader (95% KI 10,7 - 14,0 månader) Kemoterapi: 6,7 månader (95% KI, 5,8 - 7,7 månader) Behandlingssvar (ORR) för samtliga randomiserade patienter Sacituzumabgovitekan: 31 % (komplett svar 4 %, partiellt svar 27 %) Kemoterapi: 4 % (komplett svar 1 %, partiellt svar 3 %) Behandlingssvar (ORR) för patienter utan hjärnmetastaser Sacituzumabgovitekan: 35 % (komplett svar 4 %, partiellt svar 31 %) Kemoterapi: 5 % (komplett svar 1 %, partiellt svar 4 %)	Progressfri överlevnad (PFS): median 5,5 månader (95 % KI: 4,1–6,3 månader) Total överlevnad (OS): median 13 månader (95 %KI: 11,2–13,7 månader) Behandlingssvar (ORR) 33,3 % (komplett svar: 2,8 %, partiellt svar 30,6 %) Responsduration median 7,7 månader (95 %KI: 4,9–10,8)

Säkerhet	<p><u>Biverkningar redovisas för hela säkerhetspopulationen (n=482)</u></p> <p>Biverkningar med dödlig utgång: Sacituzumabgovitekan: 1,1 % (3/258) Kemoterapi: 1,3 % (3/224)</p> <p>Allvarliga biverkningar (SAE): Sacituzumabgovitekan: 15 % Kemoterapi: 8 %</p> <p>Studieavbrott på grund av biverkningar: Sacituzumabgovitekan: 5 % Kemoterapi: 5 %</p> <p>Biverkningar ≥ Grad 3: <i>Neutropeni</i>; Sacituzumabgovitekan: 51%, varav Grad 4: 17 %, Kemoterapi 33 %, varav Grad 4: 13 % <i>Febril neutropeni</i>; Sacituzumabgovitekan 6 %, Kemoterapi 2 % <i>Leukopeni</i>; Sacituzumabgovitekan 10 %, Kemoterapi 5 % <i>Anemi</i>; Sacituzumabgovitekan 8 %, Kemoterapi 5 % <i>Diarré</i>; Sacituzumabgovitekan 10,5 %, Kemoterapi <1 %</p>	<p>Biverkningar med dödlig utgång: 4 % Allvarliga biverkningar (SAE): 32 %, varav</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febril neutropeni: 7% - Kräkning 6 % - Illamående 4 % - Diarré 3 % - Dyspné 3 % <p>Studieavbrott på grund av biverkningar: 3 %</p> <p>Biverkningar grad 3–4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropeni 43 % (varav 16 % grad 4) - Anemi 11 % - Diarré 8 % - Kräkning 6 % - Illamående 6 % - Fatigue (dåsighet) 8 %
-----------------	---	--

ANC: Absolute neutrophil count, KI: konfidensintervall, PFS: Progress free survival, UNL: Upper normal limit, ORR: Objective response rate



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>ASCENT studien inkluderade patienter med hjärnmetastaser som hade varit oförändrade under minst fyra veckor före behandling. Dessa patienter exkluderades dock från analysen av det primära effektmåttet.</p> <p>Patienter som randomiserades till sacituzumabgovitekan hade en 4,9 månader längre total överlevnad jämfört med kemoterapi. I gruppen utan hjärnmetastaser ökade överlevnaden med 5,4 månader.</p> <p>Av 32 patienter som randomiserades till kemoterapi erhöll 26 inga läkemedel och 6 avbröt sitt deltagande. Dessa patienter inkluderades i effektredovisningen, men inte i säkerhetsanalysen. Vid säkerhetsanalysen var andelen patienter med allvarliga biverkningar (SAE) nästan dubbelt så hög med sacituzumabgovitekan (15 %) som med kemoterapi (8 %). Såväl en ökad risk för benmärgspåverkan och diarré med påpekas i den av FDA granskade produktsammanfattningen [8].</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Följande preparat befinner sig i pipeline på indikationen trippelnegativ bröstcancer enligt databasen Citeline 2021-03-15 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03058289):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Det preparat som har kommit längst är ipatasertib (Roche), som enligt uppgift skulle ha lämnats in för granskning av EMA under 2020. • INT 230-6 av (Bristol-Myers- Squibb) granskas av FDA enligt uppgift. • Två preparat befinner sig inom fas III: CBT 502 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical) och en pakliktaxel nanopartikel (Medigene). • 17 preparat befinner sig inom fas II: AE 37, ALT 803, PVX 410, BGBC007, bimiralisib, BMS-906024, BTH-1677, D-peptid, galinpepimut-S, iadiratuzumab vedotin, MCS-110, nidanilimab, PF-06873600, pidnarulex, RX 5902, tomivosertib, TPIV-200.
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Enligt databasen Citeline 2021-03-15 pågår fas III-studier med sacituzumabgovitekan på indikationen blåscancer.</p> <p>Fas II-studier pågår för följande indikationer: Solid cancer, cervixcancer, kolorektalcancer, endometriecancer, gastrointestinalcancer, ventrikelcancer, hals och nackcancer, lungcancer, icke-småcellig lungcancer, småcellig lungcancer, matstrupe-cancer, ovarialcancer, pankreascancer, njurcancer.</p>
<p>Författare</p>	
<p>Författarna har lämnat jävsdeklaration.</p> <p>Alan Fotoohi PhD, överläkare Klinisk farmakologi / Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p> <p>Carl-Olav Stiller</p>	



Docent, överläkare
Klinisk farmakologi / Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Referenser

1. U.S. Food & Drug Administration. *FDA grants regular approval to sacituzumab govitecan for triple-negative breast cancer*. 2021 [cited 2021-05-24]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-sacituzumab-govitecan-triple-negative-breast-cancer>.
2. www.drugs.com. *Trodelvy Prices*. 2021 [cited 2021-06-04]; Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/trodelvy>.
3. Bardia, A., et al., *Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(8): p. 741-751.
4. Bröstcancerförbundet. *Trippelnegativ bröstcancer*. 2021 [cited 2021-06-04]; Available from: <https://brostcancerforbundet.se/om-brostcancer/vad-ar-brostcancer/olika-former-av-brostcancer/trippelnegativ-brostcancer/>.
5. Personlig kommunikation, *Theodoros Foukakis, Docent och överläkare på Bröstcentrum Karolinska Universitetssjukhuset*. 2021-05-24
6. Bardia, A., et al., *Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(16): p. 1529-1541.
7. Clinicaltrials.gov. *NCT02574455 Trial of Sacituzumab Govitecan in Participants With Refractory/Relapsed Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Triple-Negative Breast Cancer (ASCENT)-has results*. 2021 [cited 2021-05-04]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574455?term=sacituzumab&recrs=e&cond=Breast+Cancer&draw=2&rank=1>.
8. FDA. *Prescribing information Trodelvy*. 2020 [cited 2021-06-10]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761115s005s013lbl.pdf.
9. Clinicaltrials.gov. *NCT01631552 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Adults With Epithelial Cancer*. 2021 [cited 2021-05-04]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631552?term=NCT01631552&draw=2&rank=1>

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.