

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

1. TITULO DEL ESTUDIO

Informe de evaluación de Sacituzumab Govitecan en su indicación de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado no resecable, con receptores hormonales positivos y Her-2-neu no amplificado, tras tratamiento hormonal y dos o más regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica o no resecable.

2. RESUMEN

El presente informe se centra en la valoración desde la perspectiva profesional de la Sociedad Española de Oncología Médica de la indicación de Sacituzumab Govitecan (Trodelvy[®]) en pacientes con carcinoma invasivo de mama metastásico o localmente avanzado no resecable con enfermedad positiva para receptores hormonales (expresión de receptores de estrógeno y/o de progesterona > 1%) y Her-2 no amplificado, tras fracaso de al menos un tratamiento hormonal y a dos regímenes de quimioterapia previos administrados en la misma situación de enfermedad avanzada.

Trodelvy[®] fue aprobado por primera vez por la FDA (abril 2020 con aprobación acelerada provisional y abril 2021 de modo regular) así como por la EMA (agosto de 2021), tras el informe positivo de la CHMP el 14 de octubre de 2021 en la indicación de carcinoma de mama triple negativo no resecable o metastásico. Esta aprobación fue revisada recientemente por ambas agencias siendo actualizada en agosto de 2023, tras revisión positiva de CHMP en junio de 2023, incluyendo esta aprobación la indicación que es objeto de revisión en este informe.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trodelvy-h-c-005182-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf].

El producto está incluido en varias guías internacionales incluida la de la ESMO como tratamiento de elección tras progresión a al menos dos líneas de quimioterapia y una de tratamiento endocrino en situación de enfermedad avanzada. El grado de evidencia que basa la recomendación de ESMO es tipo IA y la magnitud del beneficio clínico según la escala MCBS actualizada a 30 de octubre de 2023 es de 4. [<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-374-1>]

3. FÁRMACO A EVALUAR

Sacituzumab Govitecan (Trodelvy[®]) en su indicación de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado no resecable, con receptores hormonales positivos y Her-2-neu no amplificado, tras tratamiento hormonal y dos o más regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica o no resecable

4. FECHA DE REALIZACIÓN DEL INFORME

2 Noviembre de 2023

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1 Breve resumen del mecanismo de acción del fármaco (extraído del informe de la CHMP)

Sacituzumab Govitecan (en adelante SaGov) es un compuesto conjugado que aúna un anticuerpo frente al antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto (Trop-2) con un compuesto activo con actividad inhibidora de la topoisomerasa (ADC o *Antibody Drug Conjugate*). Los tres componentes del compuesto son:

- El anticuerpo monoclonal humanizado hRS7 IgG1k que se une a Trop-2. Esta proteína es un transductor transmembrana de señal, dependiente de calcio, y está frecuentemente sobre-expresado en muchos cánceres epiteliales.
- Un agente quimioterápico derivado de la camptotecina, SN-38, inhibidor de la topoisomerasa 1.
- Una molécula de unión (*linker*) hidrolizable denominada CL2A que une el anticuerpo con el compuesto activo.

Se ha demostrado que la unión de hRS7 a Trop-2 resulta en la internalización y el procesamiento del anticuerpo por parte de las células diana [Shih et al 1994; Stein et al 1995]. Dada la presencia del linker hidrolizable, SaGov libera una concentración local mucho mayor del agente activo SN-38 que la que se consigue mediante la administración sistémica de irinotecan, compuesto con el mismo mecanismo de acción que SN-38, metabolito activo del Irinotecan. [Sharkey et al 2015]. De hecho, uno de los mecanismos diferenciales de acción que, hipotéticamente, podría basar un efecto antitumoral incremental por parte de SaGov es el denominado efecto “*bystander*”. El mismo hace referencia a la muerte celular tumoral producida no solo por la sustancia activa liberada internamente en las células diana que expresan Trop-2 sino también en las células vecinas que no expresan el receptor dada la alta concentración extracelular de la molécula activa producida al liberarse la misma también en el componente extracelular [Lopez et al 2020; Perrone et al 2020].

Este mecanismo de acción ha llevado al desarrollo preclínico y clínico de SaGov en múltiples indicaciones oncológicas de tumor sólido. El modo de administración y esquema a la que se ha desarrollado en la actual indicación es a 10mg/kg, administrado de modo endovenoso en los días 1 y 8 de ciclos de 21 días bajo la premisa habitual de administración hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

5.2 Breve revisión del contexto actual según la indicación en la que se quiera posicionar el nuevo medicamento

El cáncer de mama (CM) se deriva de la adquisición de características malignas de células derivadas del epitelio glandular mamario. Las células del CM pueden diseminarse a través de la sangre o del sistema linfático, llegar a otras partes del cuerpo, colonizar órganos distantes y crecer formando metástasis, situación esta que condiciona la inmensa mayor parte de las muertes debidas a esta enfermedad. El CM puede darse en mujeres y hombres, aunque la inmensa mayor parte se da en las primeras [SEOM, 2020].

En España, el CM es el cáncer más frecuente en mujeres; se calcula que 1 de cada 8 mujeres tendrá un CM en algún momento de su vida, siendo la estimación en nuestro país de 35.001

nuevos casos para el año 2023. En 2021, 6.614 personas fallecieron por esta patología en España, y continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres [SEOM, 2020; SEOM, 2023].

La supervivencia media relativa del CM tras cinco años es del 89,2% de forma global. El estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer influye en gran medida en la supervivencia, de manera que la supervivencia en el estadio I es de más del 98%, mientras que en los estadios IV desciende al 24% [SEOM, 2020].

El subtipo molecular de CM HR+/HER2- se caracteriza por presentar >1% de expresión inmunohistoquímica (IHC) del receptor de estrógeno (ER) y/o del receptor de progesterona (PR) y por la llamada “negatividad” de expresión del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), concepto que incluye tanto expresión baja de HER2 (o HER2-low, es decir, puntuación IHC de 1+ ó 2+, confirmado como negativo por hibridación in situ [ISH]), como expresión de HER2 IHC-0, según las pautas actuales de ASCO/CAP [Allison et al 2020; Mutai et al 2021].

El CM HR+/HER2- representa alrededor del 70% de los nuevos casos de CM [American Cancer Society, 2019-2020. 2019; Simon et al 2020]. La mayoría de los casos de CM HR+/HER2- se diagnostican en estadios tempranos de la enfermedad, y solo un pequeño porcentaje son diagnosticados *de novo* en el estadio metastásico [Daily et al 2021].

En los pacientes con cáncer de mama metastásico CMm HR+/HER2- las terapias con base endocrina, en concreto la combinación de tratamiento endocrino con fármacos inhibidores de ciclinas se ha consolidado como la elección en primera línea. Tras la progresión a esta primera línea no existe un estándar de tratamiento siendo clave la caracterización de cada paciente como de sensible o resistente a tratamiento endocrino. Mientras se asume una posibilidad moderada/alta de respuesta a tratamiento endocrino, habitualmente se mantienen los mismos como la columna vertebral del tratamiento sistémico asociados o no a otros tratamientos biológicos (inhibidores de la vía PI3K/mTOR). Una vez se agotan las posibilidades de tratamiento de base endocrina o se juzga al paciente como poco sensible a los mismos (básicamente tras un periodo de control de la enfermedad muy corto con el último tratamiento), si el estado general de la paciente lo permite, el estándar es la secuenciación de tratamientos de mono-quimioterapia. Se ha de tener en cuenta que la mayor parte de estas pacientes ya han sido expuestas a antraciclinas y a taxanos en la situación de adyuvancia habida cuenta de que una proporción mayoritaria de las pacientes CMm HR+/Her-2- son pacientes con cáncer de mama precoz de alto riesgo que recaen durante el seguimiento [Moy et al 2021].

Los resultados de supervivencia son desfavorables tras la resistencia a la terapia endocrina [National Cancer Institute, 2022; Grinda et al 2021; Cortés et al 2011]. Los estudios muestran una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de entre 3 y 5 meses y una mediana de supervivencia global (SG) de entre 12 y 18 meses con quimioterapia en monoterapia (la opción más frecuente en las líneas avanzadas) [Rugo et al 2020; Cortés et al 2011] [Hortobagyi et al 2021]. En un estudio retrospectivo de Estados Unidos de mujeres con CMm HR+/HER2- que desarrollaron resistencia a la terapia endocrina e iniciaron tratamiento en 3L de quimioterapia, la mediana de SG fue de 9,1 meses (IC 95%, 7,6 – 11,0) y la mediana de SLP de 4,8 meses (4,1 – 6,1) [Waks et al 2022].

5.3 Valoración crítica de la metodología y resultados del ensayo que ha evaluado el medicamento

Estudio fase I-II previo

El estudio IMMU-132-01 (NCT01631552) fue un ensayo fase I/II, de un solo grupo, abierto y multicéntrico de Sacituzumab govitecán en pacientes pre-tratadas con cánceres epiteliales avanzados. Los resultados positivos de eficacia llevaron a que el ensayo fuese ampliado a CM triple negativo avanzado. Sobre la base de los resultados positivos la FDA otorgó al medicamento el estado de “terapia innovadora” para el tratamiento de pacientes con CM triple negativo avanzado que habían recibido al menos dos terapias previas [Ocean et al 2017; Bardia et al 2017; Bardia et al 2019]

En 2018 se presentaron los datos de Sacituzumab govitecán en una cohorte del mismo estudio fase I/II IMMU-132-01 de 54 pacientes con CM metastásico receptor hormonal positivo /HER2 negativo [Bardia et al 2018]. Los pacientes (mediana de edad, 54 años) habían recibido una mediana de tres (rango, 1-6) terapias hormonales previas y dos (rango, 0-9) quimioterapias en el contexto metastásico. Sacituzumab govitecán demostró una actividad clínica significativa, con una tasa de respuesta global del 31% y una tasa de beneficio clínico del 48%. Las respuestas presentaron una mediana estimada de duración de 7,4 meses (IC 95 %: 4,4–18,3) y una mediana de SLP de 6,8 meses (IC 95%: 4,6–8,9). Sacituzumab govitecán mostró un perfil de seguridad manejable, con una baja incidencia de neutropenia febril (4%) y diarrea grado 3/4 (2%). También fue bien tolerado, solo un 3,7% de los pacientes interrumpió el tratamiento de forma definitiva.

Estos datos proporcionaron la justificación para estudios adicionales más amplios que evaluaran su actividad en pacientes con CM avanzado receptor hormonal positivo /HER2 negativo.

Estudio TROPICS-02

TROPICS-02 es un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de Sacituzumab govitecán frente al tratamiento de elección del investigador (capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina) en pacientes con CM metastásico o irresecable RH(+)/HER2(-) que han progresado a tratamiento hormonal (incluyendo un tratamiento endocrino y un inhibidor de CDK4/6 en cualquier situación) y tras la progresión ≥ 2 ≤ 4 regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad metastásica (incluyendo al menos un taxano previo) [Rugo et al 2022].

Así, por la importancia de los criterios de elegibilidad de cara al posicionamiento del fármaco, se señalan de manera detallada los más relevantes a este respecto:

- Buen estado general con PS 0-1.
- Evidencia de cáncer de mama RH+/Her-2 negativo en biopsias lo más recientes posibles con criterio de positividad para RRHH de >1%.
- Las pacientes con metástasis cerebrales eran elegibles si las mismas estaban estables durante, al menos, 4 semanas previo al inicio del tratamiento.
- Al respecto del tratamiento previo, las pacientes tenían que haber recibido:
 - Al menos dos, pero no más de cuatro regímenes de quimioterapia para enfermedad avanzada. La quimioterapia (neo)adyuvante computaba como uno de estos regímenes si la paciente había presentado la recaída localmente avanzada, irresecable o metastásica durante la administración de la misma o en los primeros 12 meses tras el fin de la misma.
 - Al menos un régimen de tratamiento hormonal en cualquier escenario.
 - Al menos un régimen de quimioterapia basada en taxanos en cualquier escenario.
 - Al menos un régimen de tratamiento con inhibidores de ciclinas en cualquier escenario.
- Buena función orgánica reflejada en los parámetros habituales de hemograma y bioquímica.

El objetivo principal del estudio fue la SLP y los objetivos secundarios ORR, SG, tasa de beneficio clínico, duración de la respuesta, resultados de calidad de vida, así como la seguridad y tolerabilidad.

Los pacientes fueron asignados con una aleatorización 1:1 a recibir Sacituzumab govitecán a dosis de 10 mg/kg administrados por vía intravenosa los días 1 y 8 cada 21 días (n=272) o el tratamiento de elección por el investigador (n=271). Los criterios de estratificación incluyeron: presencia (*versus* ausencia) de metástasis viscerales, duración del tratamiento endocrino en el contexto metastásico (≥ 6 meses *vs* no) y el número de líneas previas de quimioterapia (dos *vs* tres o cuatro). La mediana de edad fue de 56 años (rango 27-86). La mayoría tenía metástasis viscerales (95%) y recibió terapia endocrina en el contexto metastásico durante al menos 6 meses (86%). El 38% de los pacientes recibieron inhibidores de CDK4/6 durante más de 12 meses. Los pacientes recibieron una mediana de 3 líneas previas de quimioterapia en el contexto metastásico.

Los últimos datos de eficacia comunicados se han realizado tras una mediana de seguimiento de 12,75 meses. En los resultados de estudio TROPICS-02 se alcanzó el objetivo principal con una reducción relativa del 35% del riesgo de progresión o muerte (HR 0,65; IC 95%, 0,53-0,83; p 0,0001); la mediana de SLP analizada por comité independiente fue de **5,5 meses** (IC 95%, 4,2-7,0) para Sacituzumab govitecán **vs 4,0 meses** (IC 95%, 3,1-4,4) para la rama de quimioterapia estándar. La reducción del riesgo de progresión o muerte fue consistente con la evaluación del investigador local (HR 0,73; IC del 95%, 0,60 – 0,88; p .001). En los análisis de referencia, las tasas de SLP a los 6 y 12 meses fueron de 46% *versus* 30% y 21% frente a 7%, respectivamente [Tolaney et al 2023].

El beneficio de la SLP para Sacituzumab govitecán sobre la rama de quimioterapia fue consistente en la mayoría de los subgrupos predefinidos, incluidos los pacientes con tres o más regímenes de quimioterapia previos en el entorno metastásico, metástasis viscerales y edad de 65 años o más [Rugo et al 2022, Tolaney et al 2023].

Sacituzumab govitecán también demostró un incremento estadísticamente significativo en la mediana de SG frente a la rama de quimioterapia con una diferencia de supervivencia mediana superior a los 3 meses (mediana SG 14,4 *vs* 11,2 meses; HR 0,79; IC 95%, 0,65-0,95; p=0,01). Las tasas de SG para Sacituzumab govitecán frente a la rama control fueron 60,9% (IC 95%, 54,8-66,4) y 47,1% (IC 95%, 41,0-53,0) a los 12 meses, 39,2% (IC 95%, 33,4-45,0) y 31,7% (IC 95%, 26,2-37,4) a los 18 meses, y 25,7% (20,5-31,2) y 21,1% (IC 95%, 16,3-26,3) a los 24 meses [Tolaney et al 2023].

Análisis posteriores comunicados en forma de abstract a congresos revelan que en términos de SLP y SG no se objetivaron diferencias clínicamente relevantes ni significativas en los análisis de biomarcadores exploratorios en función del nivel de la expresión de TROP-2 y las diferentes poblaciones de tumores HER2 negativa (HER2 0) y HER2 low (HER2 1+ /HER2 2+ no amplificado) [Rugo et al 2022, Schmid et al 2022].

La ORR fue del 21% con Sacituzumab govitecán y del 14% con quimioterapia. Las tasas de beneficio clínico (definido como pacientes con respuesta confirmada o enfermedad estable durante más de 6 meses) fueron mayores con Sacituzumab govitecán que con quimioterapia (34% *versus* 22%). La mediana de tiempo a la respuesta fue de 2,9 meses (rango 1,2-11,3) con Sacituzumab govitecán y de 2,7 meses (rango 1,2-10,5) con quimioterapia control. La mediana de duración de respuesta fue de 7,4 meses (IC 95%, 6,5-8,6) y 5,6 meses (IC 95%, 3,8-7,9), respectivamente [Rugo et al 2022, Tolaney et al 2023].

En la población incluida en el análisis de seguridad, la mediana de duración del tratamiento fue de 4,1 meses y 2,3 meses con Sacituzumab govitecán y quimioterapia, respectivamente. Los pacientes en la rama de Sacituzumab govitecán recibieron una media de 8,2 ciclos de tratamiento (rango 1,0-35,0), con una mediana de intensidad relativa de dosis del 99% [Rugo et al 2022].

Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento de cualquier grado con Sacituzumab govitecán frente a quimioterapia fueron neutropenia (70% *vs* 54%), diarrea (57% *vs*

16%), náuseas (55% vs 31%), alopecia (46% vs 16%), fatiga (37% vs 29%) y anemia (34% vs 25%). Respecto a los eventos adversos G3 o G4 de Sacituzumab govitecán frente a quimioterapia fueron: neutropenia (51% vs 38%), leucopenia (9% vs 5%), diarrea (9% vs 1%), anemia (6% vs 3%) y fatiga (6% vs 2%). Hubo una baja incidencia de neutropenia febril relacionada con el tratamiento (5% vs 4%), enfermedad pulmonar intersticial (0% vs 1%) y neuropatía (9% vs 15%). Respecto al uso del factor estimulante de colonias, 54% de los pacientes tratados con Sacituzumab govitecán lo emplearon (35% de forma profiláctica, 28% como tratamiento) frente al 33% en la rama de quimioterapia. [Rugo et al 2022, Tolaney et al 2023].

La toxicidad grave relacionada con el tratamiento fue 14% en la rama de Sacituzumab govitecán y 10% control. Los más comunes para Sacituzumab govitecán fueron diarrea (5%), neutropenia febril (4%), neutropenia (3%) y colitis neutropénica (2%); para la quimioterapia fueron neutropenia febril (4%), neumonía (2%), náuseas (2%) y disnea (2%) [Rugo et al 2022, Tolaney et al 2023].

Respecto a abandono del tratamiento por toxicidad, éstas ocurrieron en el 6% en la rama de Sacituzumab govitecán y en el 4% en la rama de quimioterapia, mientras que los retrasos de tratamiento en el 66% del brazo experimental frente al 44% con quimioterapia. La reducción de dosis ocurrió en 33% en los dos grupos. Seis pacientes experimentaron acontecimientos adversos que condujeron a la muerte en la rama de Sacituzumab govitecán, solo uno de ellos relacionados con toxicidad por el tratamiento (los cinco pacientes restantes fallecieron durante el tratamiento por causas que no estaban relacionadas con el tratamiento). No se informaron acontecimientos adversos asociados a la muerte en la rama de quimioterapia [Rugo et al 2022].

En el estudio TROPICS-02 los pacientes homocigotos para UGT1A1*28 representaron aproximadamente el 10% de la población genotipada y esto se asoció con un mayor riesgo de neutropenia.

En relación con los estudios de calidad de vida, la mediana de tiempo hasta el deterioro fue más prolongada con Sacituzumab govitecán frente a la rama de quimioterapia para el estado de salud global (4,0 vs 2,9 meses; HR 0,74; IC 95%, 0,59-0,91) y fatiga (2,1 vs 1,4 meses; HR 0,76; IC 95%, 0,62-0,93). Sacituzumab govitecán también mejoró la funcionalidad física y sensación emocional, la disnea y el insomnio. La mediana de tiempo hasta el deterioro del dolor fue similar en ambas ramas de tratamiento (3,7 vs 3,4 meses; HR 0,92; IC 95%, 0,74-1,14) [Marmé et al 2023].

Análisis final de supervivencia

Recientemente fue publicado el análisis final especificado en el protocolo de la supervivencia global y los criterios de valoración según la expresión del antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto (Trop-2) y otras variables [Rugo et al 2023].

A fecha de corte de los datos del 1 de julio de 2022, 543 de los 776 pacientes seleccionados fueron asignados aleatoriamente entre el 30 de mayo de 2019 y el 5 de abril de 2021, con 272 pacientes en el grupo de sacituzumab govitecán y 271 pacientes en el grupo de quimioterapia.

Con una mediana de seguimiento de 12,5 meses (IC 6,4-18,8), se produjeron 390 muertes entre los 543 pacientes. La supervivencia global mejoró significativamente con sacituzumab govitecán frente a la quimioterapia (mediana de **14,4 meses** [IC del 95%: 13,0-15,7] frente a **11,2 meses** [National Cancer Institute,1, 2022; Daily et al 2021,7]; Hazard ratio [HR] 0,79, IC del 95%: 0,65-0,96; p=0,020); el beneficio en la supervivencia fue consistente en todos los subgrupos de nivel de expresión de Trop-2. La ORR mejoró significativamente con sacituzumab govitecán en comparación con la quimioterapia (57 [21%] pacientes frente a 38 [14%]; odds ratio 1,63 [IC 95% 1,03-2,56]; p=0,035), al igual que el tiempo transcurrido hasta el deterioro del estado de salud global y la calidad de vida (mediana 4,3 meses frente a 3,0 meses; HR 0,75 [0,61-0,92]; p=0,0059) y la fatiga (mediana 2,2 meses frente a 1,4 meses; HR 0,73 [0,60-0,89]; p=0,0021). El perfil de seguridad de sacituzumab govitecán fue coherente con el de estudios anteriores (incluidos el análisis primario de TROPICS-02 y el ensayo ASCENT) [Rugo et al 2023].

5.4. Biomarcadores para la eficacia del tratamiento

Tal y como queda señalado más arriba no se han encontrado biomarcadores predictivos de eficacia del Sacituzumab govitecán. Esto es particularmente relevante en lo que toca a la diana del anticuerpo: TROP-2. Habida cuenta de que el beneficio clínico proporcionado por el fármaco parece claro pero no es comparativamente elevado, hubiera sido muy deseable poder enriquecer las poblaciones en base a un biomarcador pero TROP-2, hasta la presente, no parece reunir las condiciones para serlo.

Al respecto del el genotipado rutinario UGT1A1 para identificar a paciente homocigóticos *28/*28 no está recomendado antes de iniciar el tratamiento con Sacituzumab govitecán ya que los pacientes no presentan un riesgo mucho más elevado de toxicidad grave, la prevalencia del genotipo es baja y parece razonable una actitud pragmática habida cuenta de que todos los pacientes son monitorizados de forma continua [TRODELVY. Prescribing information; 2023, Marmé et al 2023].

5.5. Valoración de otros ensayos clínicos / revisiones sistemáticas / meta-análisis que ayuden a sustentar la indicación

No existen revisiones sistemáticas ni meta-análisis que arrojen luz sobre la eficacia y seguridad, en definitiva, el beneficio clínico, de Sacituzumab govitecán en la indicación que se analiza en este informe. Para poner en contexto la indicación se pueden abordar dos aspectos, de un lado la idoneidad y coherencia de la eficacia de la rama control en el ensayo pivotal y, de otro, la evidencia sobre el fármaco cuyo desarrollo paralelo en el tiempo va a hacer necesario poner en contexto de modo conjunto, a saber, Trastuzumab-deruxtecan en la indicación de tumores Her-2 con baja expresión.

Al primer respecto es muy complejo encontrar datos robustos que nos permitan establecer con objetividad cuál es la Supervivencia Libre de Progresión de la rama tomada como control en el ensayo TROPICS-02 ya que la mayor parte de los datos o son antiguos, o no corresponden a ensayo clínico o, si lo son, no tienen una población similar. Quizás los datos más útiles, aún lejos de ser perfectamente comparables, son los del ensayo que comparó Eribulina y Capecitabina (los dos tratamientos más frecuentes en la rama control del TROPICS-02) en pacientes con cáncer de mama avanzado que hubieran progresado a un régimen con antraciclinas y otro con taxanos [Kauffman et al 2015]. No todos los pacientes habían recibido estos regímenes en situación de enfermedad avanzada ni todos eran receptores hormonales positivos, pero sí lo eran dos terceras partes y un 78% de los pacientes habían recibido 1 o 2 regímenes de quimioterapia previa. Es decir, partimos de que el ensayo de Kauffman y colaboradores tenía una población algo menos pre-tratada que el TROPICS 02, sin embargo, tanto la eribulina como la capecitabina presentaron una supervivencia libre de progresión de poco más de 4 meses (4,1 y 4,2 respectivamente) lo que nos valida adecuadamente la misma variable de la rama control del TROPICS-02, de 4 meses, como adecuada como comparador.

Así pues, no parece que podamos decir que la positividad de resultados del TROPICS-02 se debe a una eficacia sub-óptima de la rama control, y parece clara que es atribuible a un efecto diferencial de Sacituzumab govitecán.

Al respecto de la puesta en contexto de los resultados objeto del fármaco en análisis con sus potenciales competidores merece la pena considerar los resultados del ensayo Destiny Breast04 (DB04) [Modi et al 2022]. Este ensayo comparaba la eficacia de Trastuzumab Deruxtecan (TdxD), otro Inmunoconjugado que combina un anticuerpo contra Her-2 con otra molécula de quimioterapia, en pacientes con cáncer de mama avanzado con tumores con expresión baja de Her-2 (por inmunohistoquímica 1+ y 2+ no amplificados). Esta población molecular se solapa sólo

en parte con la del estudio TROPICS-02 ya que excluye a los tumores con receptores hormonales positivos y Her-2 0 e incluye a pacientes con RH negativos y Her-2 bajo.

El estudio DB04 incluyó 331 pacientes en la rama terapéutica con tumores RH+, y 163 de las mismas características en la rama control que fueron tratados con fármacos quimioterápicos muy similares a los del estudio TROPICS-02. Amén de las diferencias antes citadas al respecto de la selección molecular, otra diferencia importante se refiere al número de tratamientos previos recibidos que también tenía una mediana de 3 pero se reportó incluyendo las líneas de tratamiento endocrino, lo cual no permite hacer las poblaciones comparables.

En cualquier caso el objeto de este informe no es hacer el ejercicio de comprar formalmente ambos fármacos, imposible sino poner en contexto el escenario terapéutico.

TdxD aumentó la supervivencia libre de enfermedad de 5,4 a 10,1 m respecto a la monoquimioterapia. El resultado del brazo control de este ensayo ya indica que no es comparable al TROPICS-02; sin embargo, la magnitud de la mejora parece más acentuada con TdxD respecto a Sacituzumab govitecán.

Las importantes diferencias entre estudios no permiten una priorización en la práctica del tratamiento a elegir en la población que, molecularmente, se solapa entre ambos estudios (RH + / Her-2 bajo), y se harán necesario el análisis de la evidencia que se pueda ir generando posteriormente (que se anticipa, una vez más que, desgraciadamente no vendrá de estudios de comparación directa entre ambos) para aclarar el posicionamiento relativo de ambos fármacos.

5.6. Posicionamiento del fármaco y su indicación incluyendo, en los casos en los que pueda tener varias indicaciones diferentes, los estadios de la enfermedad en los que está indicado.

En el objeto de este análisis se incluye una sola indicación del fármaco que, en sentido académico estricto, podría seguir la de los criterios de inclusión del estudio pivotal:

Sacituzumab govitecán en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado irreseccable o metastásico y RH +/- Her-2 no amplificado ha demostrado un beneficio en tiempo de control de la enfermedad y supervivencia en pacientes:

- Con buen estado general y una función orgánica correcta.
- Con una evidencia de RH +/-Her-2 no amplificado en una biopsia reciente, es decir, que, siguiendo recomendaciones internacionales, siempre es mejor obtener una actualización periódica del estatus molecular del tumor.
- En principio, si la paciente tiene metástasis cerebrales las mismas han de haber estado estables durante, al menos, 4 semanas previo al inicio del tratamiento. Es cierto que las dudas que existían respecto de la utilidad de moléculas terapéuticas de tamaño grande (como los inmunoconjugados) en la situación de afectación cerebral y dada la existencia de una barrera hematoencefálica, parecen diluirse con la cada vez más abundante evidencia de que estos tratamiento son igualmente eficaces en el sistema nervioso central. Con ello, esta área es de particular interés para el correcto uso del fármaco en estas pacientes y debería ser objeto de recogida prospectiva de evidencia.
- Al respecto del tratamiento previo, las pacientes han de haber recibido:
 - Al menos dos, pero no más de cuatro regímenes de quimioterapia para enfermedad avanzada. La quimioterapia (neo)adyuvante computa como uno de estos regímenes si la paciente había presentado la recaída localmente avanzada, irreseccable o metastásica durante la administración de la misma o en los primeros 12 meses tras el fin de la misma.
 - Al menos un régimen de tratamiento hormonal en cualquier escenario.
 - Al menos un régimen de quimioterapia basada en taxanos en cualquier escenario.

- Al menos un régimen de tratamiento con inhibidores de ciclinas en cualquier escenario.

5.7. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica.

De cara a valorar desde una perspectiva clínica el coste oportunidad se ha de ponderar el equilibrio entre la ventaja de control de enfermedad y la toxicidad por un lado y el impacto que tendría la no inclusión de la terapia de interés en el prescriptorio.

La ganancia de control de la enfermedad demostrada por Sacituzumab govitecán en la población de interés es modesta en magnitud si se comparan directamente las medianas (ganancia de 1,5 meses en PFS y 3,1 meses en OS), sin embargo, habida cuenta de que las medianas no son aplicables a pacientes particulares, la disminución del riesgo de progresión o muerte respectivamente (del 27 y 21% respectivamente) que aplica de manera global a la población, amén de estadísticamente significativa, supone una ventaja clara desde la perspectiva de las pacientes siempre que esté correctamente balanceado con la toxicidad. A este último respecto, la toxicidad incremental que tiene el nuevo fármaco parece no impactar en la calidad de vida de las pacientes que, siempre dentro de las limitaciones que tiene la medida de la misma dentro de los estudios con las herramientas actuales, se comporta de modo paralelo al incremento de control de la enfermedad.

Se hace necesario subrayar que el estudio reclutó pacientes con buen estado general (PS 0 y 1) con lo que esa condición, sobre todo dado el margen de beneficio producido, parece importante de cara a obtener los resultados de referencia.

La alternativa terapéutica para estas pacientes, excepción hecha de la posibilidad de tratamiento con Trastuzumab Deruxtecan (ver más arriba) cuando esté disponible, es la quimioterapia en monoterapia que conlleva una importante toxicidad y unos resultados peores, demostrado de una manera robusta.

5.8. Valoración desde una perspectiva social.

La historia natural del cáncer de mama metastásico ha sido modificada de manera sustancial durante los últimos años llegando a tasas de supervivencia media que superan en muchos estudios los cinco años para pacientes dentro de la población molecular de RH + /Her-2 negativo. Estos logros no han sido posibilitados por intervenciones únicas de alto impacto sino por un sumatorio de mejoría en los cuidados que implica una progresiva prolongación del tiempo de control de la enfermedad (sobre todo cuando conllevan prolongación de la supervivencia).

Así, desde una perspectiva social, la inclusión de Sacituzumab govitecán en la indicación de interés, supone un nuevo avance en la mejoría de las posibilidades de control prolongado de la enfermedad de las pacientes.

Es obvio que un nuevo fármaco, con el costo económico diferencial asociado y la prolongación de la supervivencia de las pacientes implicará un mayor consumo de recursos y un extra-coste. El cálculo del mismo queda fuera de las posibilidades de este informe.

5.9 Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

Sacituzumab govitecán en la indicación de interés para este informe ha sido aprobada por las agencias reguladoras de referencia.

La ficha técnica del producto en Europa reza, en su párrafo de indicaciones, en base a la aprobación por la Agencia Europa del Medicamento en julio de 2023:

Trodelvy en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico (CMTNm) que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada (ver sección 5.1).

Trodelvy en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama irresecable o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, HER2 negativo, que hayan recibido tratamiento basado en terapia endocrina y al menos dos terapias sistémicas adicionales en el contexto avanzado (ver sección 5.1).

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211592001/FT_1211592001.html.pdf

Asimismo la FDA, el 3 de Febrero de 2023:

On February 3, 2023, the Food and Drug Administration (FDA) approved sacituzumab govitecan-hziy (Trodelvy, Gilead Sciences, Inc.) for patients with unresectable locally advanced or metastatic hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative (IHC 0, IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received endocrine-based therapy and at least two additional systemic therapies in the metastatic setting

Respecto a su inclusión en guías de práctica clínica, Sacituzumab Govitecán está incluida en las guías de la NCCN en la indicación discutida.

En cuanto a la guía a las guías ESMO [<https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>] y SEOM [García-Saez et al, 2023], ambas incluyen el fármaco en la indicación aludida aunque prioriza, para población con Her-2 bajo, el uso de Trastuzumab-Deruxtecan.

6. CONCLUSIONES

La evidencia generada alrededor del uso de Sacituzumab Govitecán recomienda poner a disposición de los especialistas en oncología médica de España esta fármaco para su uso en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado irresecable o metastásico con receptores hormonales positivos y Her-2 no amplificado evaluados en la biopsia más reciente cuando la quimioterapia esté indicada en el devenir del manejo de su enfermedad y se cumplan las siguientes condiciones:

- Las pacientes hayan sido tratadas previamente con tratamiento endocrino, con un taxano y con inhibidores de ciclinas en cualquier situación previa o los mismos estén contraindicados.
- Las pacientes hayan recibido entre dos y cuatro regímenes previos de quimioterapia en situación de enfermedad avanzada (computándose como uno de ellos el tratamiento con quimioterapia en adyuvancia en caso de que la recaída sea durante el tratamiento o en los primeros 12 meses tras el fin del mismo).
- Las pacientes tengan un buen estado general.
- Las pacientes no tengan una contraindicación de quimioterapia por mala función orgánica y otras condiciones.

- Al respecto de la presencia de metástasis cerebrales, la recomendación inicial incluye la precaución de que las mismas no sean rápidamente progresivas (progresión durante las 4 semanas previas) o requieran, a criterio del clínico, un tratamiento local. Este criterio podría modificarse a la luz de nueva evidencia que se esté generando.

7. RECOMENDACIONES FINALES

En el contexto de la indicación de Sacituzumab govitecán, la paliación de enfermas con cáncer de mama no curable, es indispensable continuar generando evidencia para ayudar a los clínicos a administrar este tratamiento de la manera más adecuada posible a la consecución del beneficio percibido por las pacientes. Para ello, se recomienda encarecidamente la recogida sistemática y la publicación científica de resultados de uso en vida real de este fármaco. En particular para conocer:

- El beneficio clínico real percibido por las pacientes.
- Las toxicidades causadas mediante la administración en condiciones de uso fuera de ensayo.
- La optimización del uso de este fármaco en situaciones particulares como puede ser las enfermas con metástasis en sistema nervioso central.
- La utilidad desde una perspectiva de consumo de recursos y coste-eficacia.

Toda esta recogida de información puede permitir abundar en la cultura de la medicina basada en valor en cuyo seno adquiere particular sentido la puesta a disposición de las pacientes fármacos como el aquí analizado.

8. Ficha técnica del fármaco

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211592001/FT_1211592001.html.pdf

9. BIBLIOGRAFÍA

Allison, K.H., et al., *Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(12): p. 1346-1366.

American Cancer Society. *Breast cancer facts and figures 2019-2020*. 2019.

Bardia A, Diamond JR, Vahdat, Tolaney SM, O'Shaughnessy J, Moroosse RL. Efficacy of Sacituzumab govitecan (anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate) for treatment-refractory hormone-receptor positive (HR+)/HER2 negative metastatic breast cancer (mBC). *J Clin Oncol* 2018 36:15_suppl, 1004-1004.

Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, Moroosse RL, Isakoff SJ, Starodub AN. Efficacy and Safety of Anti-Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab govitecan (IMMU-132) in Heavily Pretreated Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2141-2148.

Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR. Sacituzumab govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):741-751.

Cortes, J., et al., *Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet*, 2011. 377(9769): p. 914-23

Daily, K., et al., *Epidemiology of de novo metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer*, 2021. 21(4): p. 302-308.

Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarria I, Hinojo C, Margeli M, Moreno F, Pernas S, Ramon Y Cajal T, Ribelles N, Bellet M. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023 Sep;25(9):2665-2678. doi: 10.1007/s12094-023-03203-8. Epub 2023 May 6. Erratum in: *Clin Transl Oncol*. 2023 Jun 5;: PMID: 37148499; PMCID: PMC10425299.

Grinda, T., et al., *Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. ESMO open*, 2021. 6(3): p. 100114.

Hortobagyi, G., et al., *Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET)±ribociclib (RIB), in ESMO Congress. 2021: Virtual. p. S1290-S1291.*

Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, Olivo MS, He Y, Dutcus CE, Cortes J. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):594-601. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4892. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25605862; PMCID: PMC4463422.

Lopez S, Perrone E, Bellone S, Bonazzoli E, Zeybek B, Han C, Tymon-Rosario J, Altwerger G, Menderes G, Bianchi A, Zammataro L, Manzano A, Manara P, Ratner E, Silasi DA, Huang GS, Azodi M, Schwartz PE, Raspagliesi F, Angioli R, Buza N, Hui P, Bond HM, Santin AD. Preclinical activity of sacituzumab govitecan (IMMU-132) in uterine and ovarian carcinosarcomas. *Oncotarget*. 2020 Feb 4;11(5):560-570. doi: 10.18632/oncotarget.27342. PMID: 32082489; PMCID: PMC7007291.

Marmé, F, Bardia A, Rugo HS, Schmid P, Tolaney SM, Oliveira M. Effect of Sacituzumab govitecan vs Chemotherapy in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Patient- Reported Outcomes From the TROPiCS-02 Trial. *Cancer Res.* 2023 May; 83(5): P4-07-65.

Marmé, F, Rugo HS, Tolaney SM, Bardia A, Schmid P, Verret W. Safety outcomes by UGT1A1 status in the phase III TROPiCS-02 study of Sacituzumab govitecan (SG) in HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *ESMO Open.* 2023 May. 8(1):101383.

Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Xu B, Wang X, Gil-Gil M, Li W, Pierga JY, Im SA, Moore HCF, Rugo HS, Yerushalmi R, Zagouri F, Gombos A, Kim SB, Liu Q, Luo T, Saura C, Schmid P, Sun T, Gambhire D, Yung L, Wang Y, Singh J, Vitazka P, Meinhardt G, Harbeck N, Cameron DA; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35665782; PMCID: PMC10561652.

Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow JR, Hortobagyi GN, Yee D, Smith IE, Chavez-MacGregor M, Nanda R, McArthur HL, Spring L, Reeder-Hayes KE, Ruddy KJ, Unger PS, Vinayak S, Irvin WJ Jr, Armaghani A, Danso MA, Dickson N, Turner SS, Perkins CL, Carey LA. Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 10;39(35):3938-3958. doi: 10.1200/JCO.21.01374. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34324366.

Mutai, R., et al., Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. *Breast*, 2021. 60: p. 62-69

National Cancer Institute. *Cancer stat facts: Female breast cancer subtypes.* 2022 [cited 2022 May 25]; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.

Ocean AJ, Starodub AN, Bardia A, Vahdat LT, Isakoff SJ, Guarino M. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate for the treatment of diverse epithelial cancers: Safety and pharmacokinetics. *Cancer.* 2017 Oct 1;123(19):3843-3854.

Perrone E, Lopez S, Zeybek B, Bellone S, Bonazzoli E, Pelligra S, Zammataro L, Manzano A, Manara P, Bianchi A, Buza N, Tymon-Rosario J, Altwerger G, Han C, Menderes G, Ratner E, Silasi DA, Azodi M, Hui P, Schwartz PE, Scambia G, Santin AD. Preclinical Activity of Sacituzumab Govitecan, an Antibody-Drug Conjugate Targeting Trophoblast Cell-Surface Antigen 2 (Trop-2) Linked to the Active Metabolite of Irinotecan (SN-38), in Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2020 Feb 12;10:118. doi: 10.3389/fonc.2020.00118. PMID: 32117765; PMCID: PMC7028697.

Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D. Sacituzumab govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Oct 10;40(29):3365-3376.

Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023; published online Aug 23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01245-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01245-X).

Rugo, H., et al., Sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC): efficacy by trop-2 expression in the TROPiCS-02 study of patients (Pts) with HR+/HER2–metastatic breast cancer (mBC), in SABCS. 2022: San Antonio, TX

Rugo, H.S., et al., Real-world survival outcomes of heavily pretreated patients with refractory HR+, HER2-metastatic breast cancer receiving single-agent chemotherapy—a comparison with MONARCH 1. *Breast Cancer Res Treat*, 2020. 184(1): p. 161-172.

Schmid P, Cortés J, Marmé F, Rugo HS, Tolaney SM, Oliveira M. Sacituzumab govitecan efficacy in HR+/HER2– metastatic breast cancer by HER2 immunohistochemistry status in the phase 3 TROPiCS-02 study. *Ann Oncol*. 2022 Sep; 33 (7): S635-S636.

SEOM, *Las cifras del cáncer en España 2023*. 2023

SEOM. *Cáncer de mama*. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=1>. 2020.

Sharkey RM, McBride WJ, Cardillo TM, Govindan SV, Wang Y, Rossi EA, Chang CH, Goldenberg DM. Enhanced Delivery of SN-38 to Human Tumor Xenografts with an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody Conjugate (Sacituzumab Govitecan). *Clin Cancer Res*. 2015 Nov 15;21(22):5131-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0670. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26106073.

Shih LB, Thorpe SR, Griffiths GL, Diril H, Ong GL, Hansen HJ, Goldenberg DM, Mattes MJ. The processing and fate of antibodies and their radiolabels bound to the surface of tumor cells in vitro: a comparison of nine radiolabels. *J Nucl Med*. 1994 May;35(5):899-908. PMID: 8176479.

Simon, J., et al., Survival in patients with HR+/HER2– metastatic breast cancer treated with initial endocrine therapy versus initial chemotherapy. A French population-based study. *British Journal of Cancer*, 2020. 123(7): p. 1071-1077.

Stein R, Goldenberg DM, Thorpe SR, Basu A, Mattes MJ. Effects of radiolabeling monoclonal antibodies with a residualizing iodine radiolabel on the accretion of radioisotope in tumors. *Cancer Res*. 1995 Jul 15;55(14):3132-9. PMID: 7606734.

Tolaney SM, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D. Final Overall Survival Analysis From the Phase 3 TROPiCS-02 Study of Sacituzumab govitecan in Patients With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2023 41(6): 1003-1003.

TRODELVY. Prescribing information. 2023. Disponible en <https://trodelvy.com/pdf/Prescribing-Information.pdf>.

Waks, A.G., et al., Unmet need in heavily pretreated patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer in the US: a ConcertAI analysis, in *ESMO Annual Meeting*. 2022: Paris, France.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara haber recibido ayudas, en los últimos cinco años, para la asistencia a congresos nacionales e internacionales tanto por parte del laboratorio fabricante de Sacituzumab govitecan como de sus potenciales competidores. Así mismo declara haber participado en advisory boards y charlas en las que se ha hablado de este fármaco.