

**1. TÍTULO: Informe de evaluación SEOM de Mirvetuximab-soravtansina (ELAHERE) para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) y resistente a platino.**

**2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**

Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos.

La dosis recomendada de Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) es de 6 mg/kg de peso corporal ideal ajustado (PCIA) administrada una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) mediante perfusión intravenosa hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El 22 de marzo de 2024, la FDA aprobó el Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) para pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario, FR $\alpha$  positivo y resistente al platino, que hayan recibido de uno a tres regímenes de tratamiento sistémico previos. Las pacientes se seleccionan en función de una prueba aprobada por la FDA, VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay.

El 14 de noviembre de 2024, Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) recibió la autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, de trompas de Falopio o primario de peritoneo, con receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) positivo y resistente al platino, que hayan recibido de uno a tres tratamientos sistémicos previos. Las pacientes elegibles deben tener un estado tumoral del FR $\alpha$  definido como  $\geq 75$  % de células tumorales viables mostrando una tinción de membrana moderada (2+) y/o intensa (3+) mediante inmunohistoquímica (IHQ) evaluada mediante un producto sanitario para diagnóstico in vitro (DIV) con marcado CE con ese propósito. Si un DIV con marcado CE no está disponible, se debe usar una prueba alternativa validada.

Puntuación Escala ESMO Magnitud de Beneficio Clínico<sup>1</sup>: 3.

**3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: enero 2025**

#### 4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es una enfermedad letal con 313.959 nuevos casos y 207.252 muertes registradas en todo el mundo en 2020 (GLOBOCAN 2023)<sup>2</sup>. La incidencia del cáncer de ovario está aumentando en todo el mundo, con una previsión de 450.000 casos para 2040. El cáncer de ovario es la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres en Estados Unidos. En la Unión Europea, se calcula que el cáncer de ovario causa 26.500 muertes al año.

Según las últimas cifras publicadas por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el cáncer de ovario presentó una incidencia estimada para 2025 de 3.748 nuevos casos. En cuanto a la mortalidad, según cifras del mismo informe, se notificaron 2.193 fallecimientos por tumores malignos de ovario en el año 2023<sup>3</sup>.

Se estima que la prevalencia total del cáncer de ovario en España para el año 2020 es de 27.585 mujeres. Además, la prevalencia a los 5 años en nuestro país para el 2020 es de 10.236 mujeres.

El cáncer de ovario resistente al platino está vinculado a un pronóstico desfavorable, que empeora a medida que progresa el curso de la enfermedad. Ello se debe a la eficacia limitada que demuestran las terapias actualmente autorizadas, así como al hecho de que se observan menores tasas de respuesta y mayores toxicidades con dichas terapias, lo que redundará en un empeoramiento de la calidad de vida de las pacientes.

Desgraciadamente, el pronóstico de estos pacientes suele ser malo, con una mediana de supervivencia global de unos 12 meses, y la actividad de los pocos agentes activos utilizados en monoterapia es muy limitada, con una tasa de respuesta global del 5-15%<sup>4</sup>. Los tratamientos actuales del cáncer de ovario resistente al platino consisten principalmente en quimioterapia sin platino (por ejemplo, paclitaxel semanal, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán), administrada como agente único o en combinación con bevacizumab. La adición de bevacizumab a la quimioterapia demostró diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (mediana de 6,7 meses frente a 3,4 meses,  $P < 0,001$ ) y en la respuesta objetiva (27,3% frente a 11,8%,  $P = 0,001$ ) en el ensayo de fase III AURELIA, pero no se observó ningún beneficio con respecto a la supervivencia global (mediana de 16,6 meses y 13,3 meses, respectivamente;  $P < 0,17$ )<sup>4</sup>.

Por ello, existe una necesidad clínica importante de nuevos tratamientos que prolonguen la supervivencia de las pacientes, sin que ello se asocie con una pérdida de calidad de vida.

El receptor de folato alfa ( $FR\alpha$ ) es una glicoproteína de la superficie celular codificada por el gen FOLR1 que se une a los folatos reducidos y al ácido fólico y los internaliza. Se ha descrito la regulación elevada y sobreexpresión del receptor de folato alfa ( $FR\alpha$ ) en varios tipos de tumores sólidos. La mayoría de los carcinomas de ovario sobreexpresan el receptor de folato alfa ( $FR\alpha$ ), siendo éste un factor de mal pronóstico que se asocia con peores respuestas a la QT<sup>5</sup>.

Mirvetuximab soravtansina (MIRV) es el primer conjugado anticuerpo-fármaco de su clase dirigido al receptor de folato alfa ( $FR\alpha$ ). MIRV se compone de un anticuerpo de unión a  $FR\alpha$ , con un enlazador escindible y el maytansinoide DM4, un potente agente dirigido a la tubulina. En el estudio SORAYA, de una sola rama, para cáncer de ovario de alto grado resistente al platino, positivo para  $FR\alpha$  y tratado previamente con bevacizumab,

Mirvetuximab soravtansina demostró unas respuestas objetivas del 32,4%, con una duración media de la respuesta de 6,9 meses y una mediana de la supervivencia global de 15 meses<sup>6</sup>. Por dicho motivo, el 14 de noviembre de 2022, basándose en estos resultados positivos, la FDA concedió la aprobación acelerada a Mirvetuximab soravtansina para el tratamiento del cáncer de ovario FR $\alpha$ -positivo y resistente a platino que hubiera recibido de uno a tres tratamientos sistémicos previos.

## 5. EFICACIA

El estudio MIRASOL es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, con control activo, aleatorizado y de dos grupos, en el que participaron pacientes con cáncer epitelial de ovario, peritoneal primario o de trompas de Falopio seroso de alto grado, avanzados y resistentes a platino, cuyos tumores (incluyendo tejido fresco o de archivo) mostraron positividad para receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) según determinó la prueba FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx ( $\geq 75$  % de células tumorales viables con intensidad de tinción de membrana moderada (2) y/o fuerte (3) por inmunohistoquímica (IHC)<sup>7</sup>.

La enfermedad resistente a platino se definió como recurrencia del cáncer epitelial de ovario en los 6 meses siguientes a la última dosis de platino.

El estudio excluyó a pacientes con enfermedad primaria refractaria a platino, pacientes con ECOG  $\geq 2$  y pacientes con trastornos activos o crónicos de la córnea, afecciones oculares que requerían tratamiento continuo, neuropatía periférica de Grado  $\geq 2$  o enfermedad pulmonar intersticial no infecciosa/neumonitis.

Las pacientes fueron aleatorizadas en una proporción 1:1 para recibir Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) 6 mg/kg de peso corporal ideal ajustado (PCIA) por vía IV (N=227) el día 1 de cada ciclo de 3 semanas o una de las siguientes quimioterapias (QT) (N=226), según la decisión del investigador antes de la aleatorización:

- paclitaxel (Pac) 80 mg/m<sup>2</sup> administrado una vez a la semana en un ciclo de 4 semanas;
- doxorubicina liposomal pegilada (DLP) 40 mg/m<sup>2</sup> administrada una vez cada 4 semanas;
- topotecán (Topo) 4 mg/m<sup>2</sup> administrado los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o durante 5 días consecutivos a 1,25 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 5 de cada ciclo de 21 días.

La dosis total de ELAHERE se calcula en función del PCIA de cada paciente utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{PCIA} = \text{Peso corporal ideal (PCI [kg])} + 0,4 \times (\text{peso real [kg]} - \text{PCI})$$

$$\text{PCI femenino [kg]} = 0,9 \times \text{estatura [cm]} - 92$$

Para una paciente con una estatura de 165 cm y un peso de 80 kg

Primero, se calcula el PCI:	$\text{PCI} = (0,9 \times 165) - 92 = 56,5 \text{ kg}$
A continuación, se calcula el PCIA:	$\text{PCIA} = 56,5 + 0,4 \times (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

La aleatorización se estratificó según el número de líneas de tratamiento previas (1 frente a 2 frente a 3) y según la quimioterapia de elección del investigador (Pac frente a DLP frente a Topo). El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad, muerte, retirada del consentimiento o la aparición de toxicidad inaceptable.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la evaluación del investigador según los criterios RECIST 1.1. La tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG) fueron variables de eficacia secundarias clave.

En total, fueron aleatorizadas 453 pacientes (Tabla 1). La mediana de edad era de 63 años (intervalo: 29 a 88 años), y las pacientes eran predominantemente blancas (66%; 12 % asiáticas). La mayoría de las pacientes (80%) tenía cáncer de ovario de origen epitelial; el 11%, de las trompas de Falopio; el 8%, peritoneal primario; todos (100%) eran de histología serosa de alto grado. Aproximadamente la mitad de las pacientes (47%) recibió 3 tratamientos sistémicos previos, el 39% recibió 2 líneas previas, y el 14% de las pacientes recibió 1 línea previa. La mayoría de las pacientes recibió un inhibidor de la poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) previo (55%) y bevacizumab previo (62%). El intervalo libre de platino tras la línea de tratamiento más reciente fue de  $\leq 3$  meses en el 41% de las pacientes y de 3 a 6 meses en el 58 % de las pacientes. El 55% de las pacientes tenía un estado funcional de ECOG de 0 y el 44% tenía un ECOG de 1.

**Tabla 1. Principales características de la población incluida en el estudio MIRASOL (Moore KN et al. N Engl J Med. 2023)<sup>7</sup>.**

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline (Intention-to-Treat Population). <sup>a</sup>		
Characteristic	MIRV (N = 227)	Chemotherapy (N = 226)
<b>Age</b>		
Median (range) — yr	64 (32–88)	62 (29–87)
≥65 yr — no. (%)	107 (47.1)	92 (40.7)
<b>Race — no. (%)<sup>†</sup></b>		
White	156 (68.7)	145 (64.2)
Black	8 (3.5)	5 (2.2)
Asian	28 (12.3)	25 (11.1)
Not reported	32 (14.1)	49 (21.7)
Other	3 (1.3)	2 (0.9)
<b>Ethnic group — no. (%)<sup>†</sup></b>		
Hispanic or Latino	12 (5.3)	15 (6.6)
Not Hispanic or Latino	177 (78.0)	163 (72.1)
Unknown	2 (0.9)	2 (0.9)
Not reported	35 (15.4)	45 (19.9)
Missing data	1 (0.4)	1 (0.4)
<b>Primary cancer diagnosis — no. (%)</b>		
Epithelial ovarian cancer	182 (80.2)	182 (80.5)
Fallopian tube cancer	27 (11.9)	23 (10.2)
Primary peritoneal cancer	16 (7.0)	20 (8.8)
Other	2 (0.9)	1 (0.4)
<b>Stage at initial diagnosis — no. (%)<sup>‡</sup></b>		
IA or IIA	7 (3.1)	1 (0.4)
IIB or IIC	2 (0.9)	8 (3.5)
IIIA	14 (6.2)	16 (7.1)
IIIB	16 (7.0)	11 (4.9)
IIIC	107 (47.1)	120 (53.1)
IV	76 (33.5)	65 (28.8)
Missing data	5 (2.2)	5 (2.2)
<b>ECOG performance-status score — no. (%)<sup>§</sup></b>		
0	130 (57.3)	120 (53.1)
1	97 (42.7)	101 (44.7)
2	0	3 (1.3)
Missing data	0	2 (0.9)
<b>BRCA mutation — no. (%)</b>		
BRCA1 positive	24 (10.6)	29 (12.8)
BRCA2 positive	9 (4.0)	7 (3.1)
Negative or unknown	198 (87.2)	190 (84.1)
<b>Previous lines of systemic therapy</b>		
1	29 (12.8)	34 (15.0)
2	90 (39.6)	88 (38.9)
3	108 (47.6)	104 (46.0)

Characteristic	MIRV (N = 227)	Chemotherapy (N = 226)
<b>Previous exposure — no. (%)</b>		
Bevacizumab	138 (60.8)	143 (63.3)
PARP inhibitor	124 (54.6)	127 (56.2)
Taxane	227 (100)	224 (99.1)
Doxorubicin or pegylated liposomal doxorubicin	130 (57.3)	133 (58.8)
Topotecan	1 (0.4)	2 (0.9)
<b>Primary platinum-free interval — no. (%)<sup>¶</sup></b>		
≤12 mo	146 (64.3)	142 (62.8)
>12 mo	80 (35.2)	84 (37.2)
Missing data	1 (0.4)	0
<b>Platinum-free interval — no. (%)<sup>  </sup></b>		
≤3 mo	88 (38.8)	99 (43.8)
>3 to ≤6 mo	138 (60.8)	124 (54.9)
>6 mo	1 (0.4)	3 (1.3)

<sup>a</sup> Percentages may not total 100 because of rounding. MIRV denotes mirvetuximab soravtansine-gynx, and PARP poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase.

<sup>†</sup> Race and ethnic group were reported by the participants.

<sup>‡</sup> Stage at diagnosis was assessed according to the ovarian cancer staging system used by the local institution.

<sup>§</sup> Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores are assessed on a scale of 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

<sup>¶</sup> Primary platinum-free interval was defined as the time from last dose of first-line platinum therapy to the date of disease progression or relapse after first-line therapy.

<sup>||</sup> Platinum-free interval was defined as the time from last dose of the latest line of platinum therapy to the date of disease progression or relapse after that line of therapy.

## RESULTADOS

El análisis principal demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLP y la SG en las pacientes aleatorizadas a Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) en comparación con la quimioterapia de elección del investigador (Tabla 2 y Figura 1).

- **Objetivo primario:** mediana de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) significativamente superior para las pacientes tratadas con Mirvetuximab (5,62 meses; IC 95% 4,34-5,95) vs las tratadas con QT (3,98 meses; IC 95% 2,86-4,47;  $p < 0,001$ ). El Hazard ratio de SLP fue 0,65 ( $p < 0,0001$ ), lo que implica una reducción del 35% en el riesgo de progresión del tumor o muerte.
- **Principales objetivos secundarios:**
  - Mediana de Supervivencia Global (SG): significativamente superior para Mirvetuximab (16,46 meses) vs QT (12,75 meses). El Hazard ratio de SLP fue 0,67 ( [IC 95% ]: 0,50; 0,89;  $p = 0,005$ ), lo que implica una reducción del 33% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa.
  - Tasa Respuestas Objetivas (TRO) significativamente superior para Mirvetuximab (42,3%) vs QT (15,9%). Odds ratio, 3,81; IC 95% 2,44-5,94;  $p < 0,001$ .

Las mejoras observadas con Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) en la SG y SLP se han mantenido en un análisis posterior, con una mediana de seguimiento de 20,3 meses<sup>8</sup>.

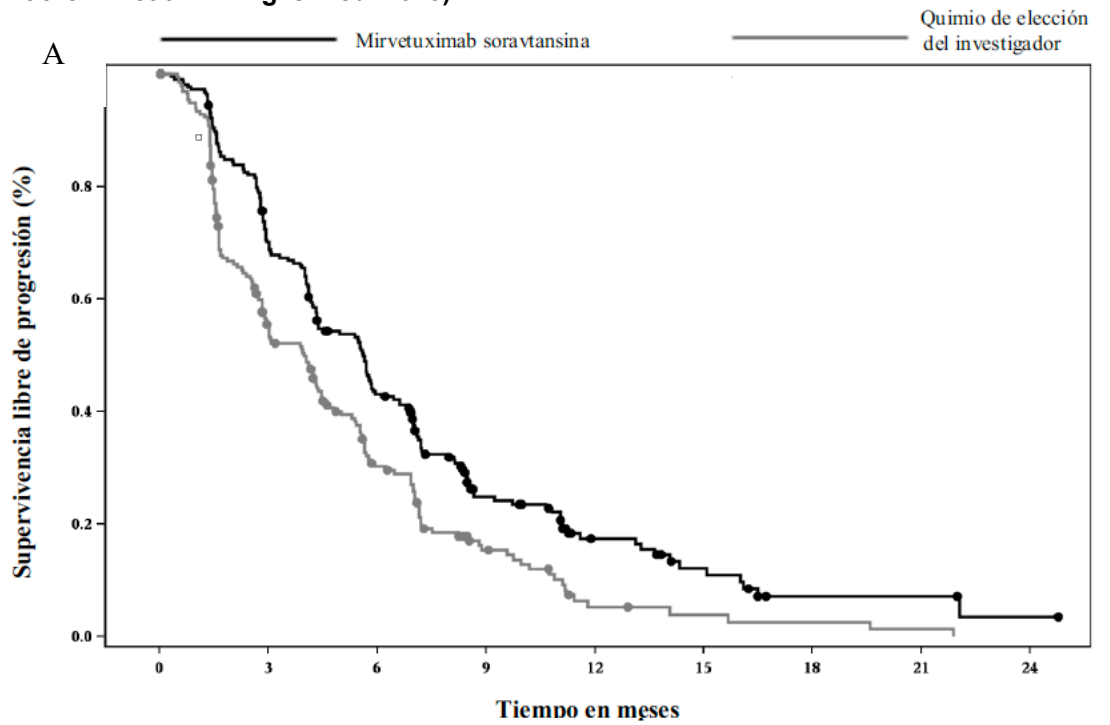
**Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio MIRASOL (Moore KN et al. N Engl J Med. 2023)<sup>7,9</sup>.**

Parámetro de eficacia	ELAHERE N = 227	Quimioterapias de elección del investigador N = 226
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador</b>		
Número de eventos (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediana, meses (IC del 95 %)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,65 (0,521; 0,808)	
Valor p	<0,0001	
<b>Supervivencia global (SG)</b>		
Número de eventos (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediana, meses (IC del 95 %)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0,67 (0,504; 0,885)	
Valor p	0,0046*	

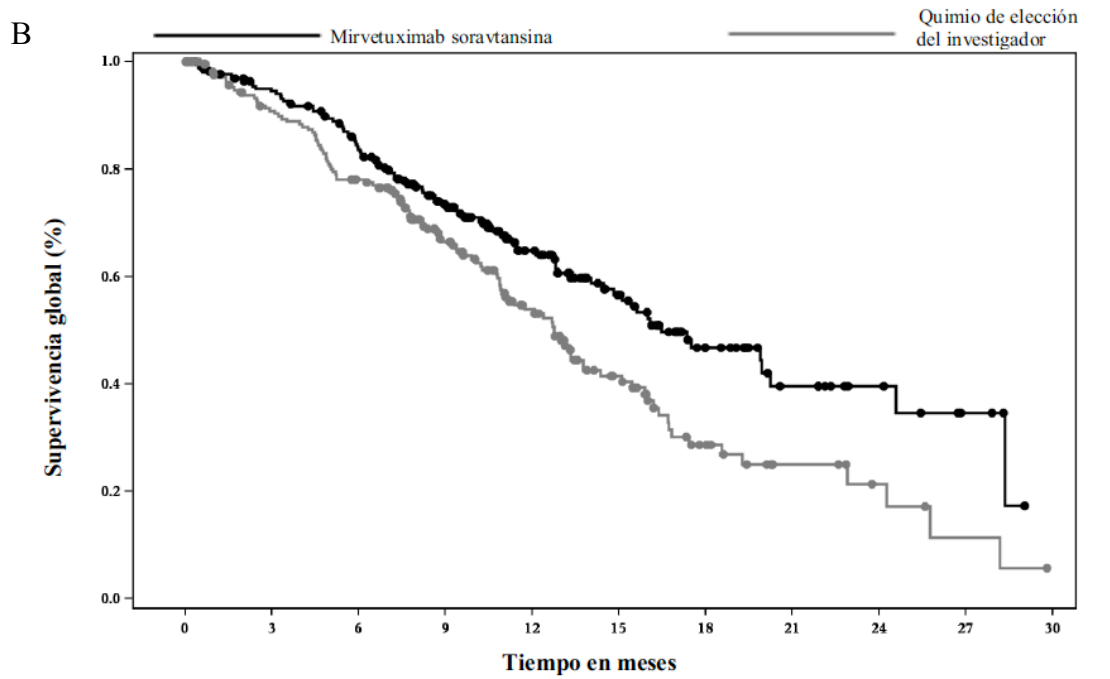
Fecha de corte de los datos 6 marzo 2023

\* Límite de eficacia predeterminado = 0,01313, bilateral (ajustado por el número observado de muertes 204).

**Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para los distintos objetivos de eficacia del estudio MIRASOL (Moore KN et al. N Engl J Med. 2023)<sup>7,9</sup>.**



	Número en riesgo								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Mirvetuximab soravtansina	227	151	89	38	18	10	3	3	1
Quimioterapia de elección del investigador	226	98	48	19	5	3	2	1	0

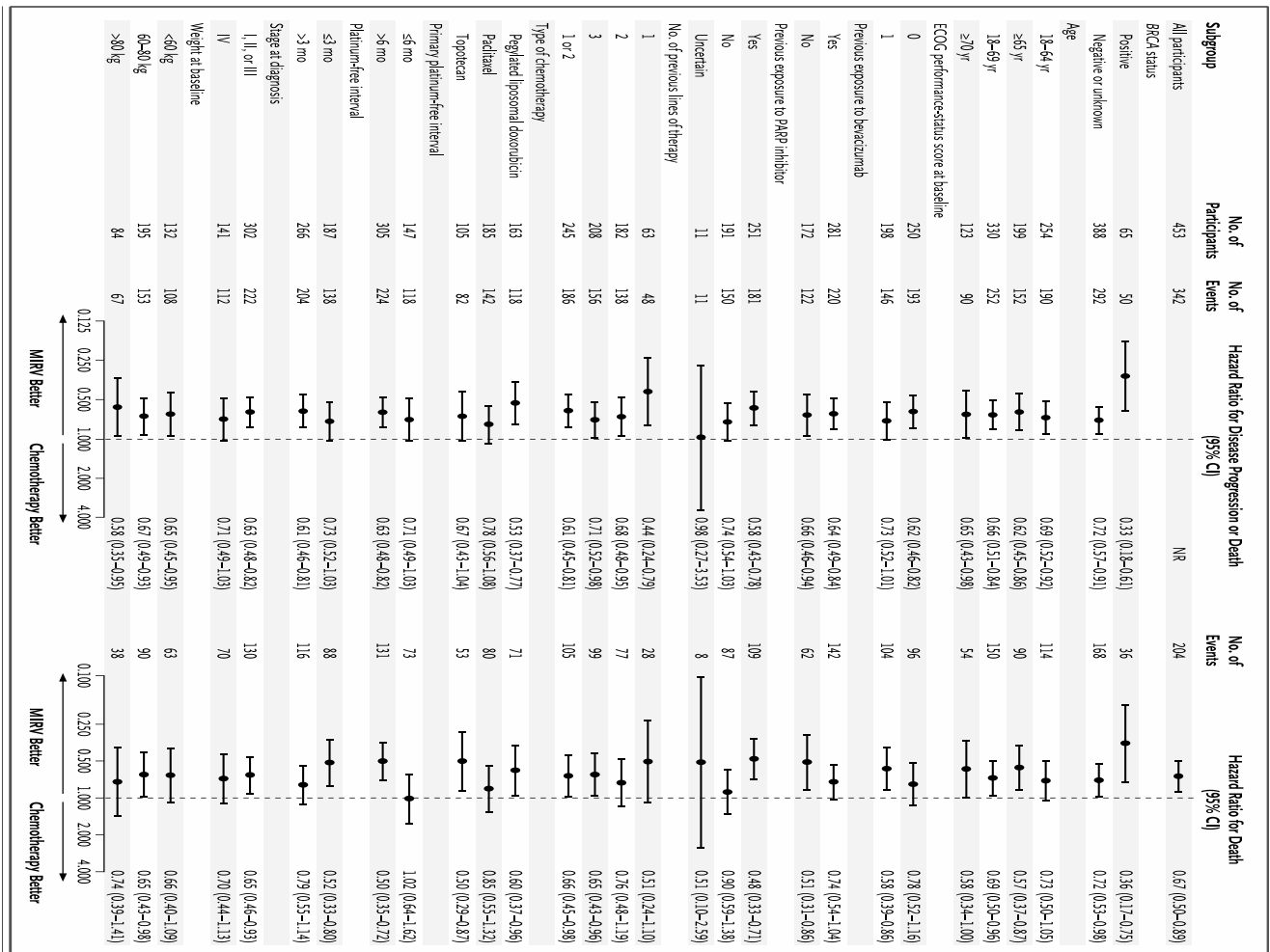


	Número en riesgo										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Mirvetuximab soravtansina	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
Quimio de elección del investigador	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

## ANÁLISIS POR SUBGRUPOS

Los resultados de los análisis de subgrupos realizados para SLP, TRO y SG fueron favorables a Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) vs QT de forma consistente (pacientes con/sin exposición previa a bevacizumab o iPARP, número de líneas previas, etc) (Figura 2).

**Figura 2. Análisis por subgrupos de SLP y SG del estudio MIRASOL (Moore KN et al. N Engl J Med. 2023)<sup>7</sup>.**



## RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA

Los resultados comparativos sobre calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes del ensayo MIRASOL, concluyen que mientras que los pacientes tratados con Mirvetuximab mantuvieron la CVRS, ésta se deterioró en el grupo de pacientes tratadas con QT con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todas las escalas del cuestionario EORTC QLQ-C30, las escalas de síntomas abdominales y/o

gastrointestinales y del cuestionario EORT QLQ-OV28 y en la escala visual analógica del EQ-5D-5L<sup>10</sup>.

## 6. SEGURIDAD

La seguridad de Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) se ha evaluado en una población formada por 706 pacientes, que recibieron al menos 1 dosis de MIRV agente único a 6 mg/kg en cuatro estudios clínicos. De estas pacientes, 682 (97%) tenían la indicación prevista de cáncer de ovario resistente a platino receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) positivo y constituyen la población del análisis primario. La duración mediana de la exposición de los pacientes de la población del análisis primario fue de 4,4 meses (intervalo: 1; 44), lo que corresponde a 6,0 ciclos.

En el estudio pivotal MIRASOL, la exposición al tratamiento fue mayor en el brazo MIRV que en el brazo de quimioterapia: 5 meses y 3 meses respectivamente. Asimismo, el número de ciclos fue mayor en el brazo de MIRV (7 ciclos) en comparación con el brazo de Quimioterapia (3 ciclos).

Los acontecimientos adversos más frecuentes entre las pacientes del grupo MIRV fueron visión borrosa (en 89 [40,8%]), queratopatía (en 70 [32,1%]), dolor abdominal (en 66 [30,3%]) y fatiga (en 66 [30,3%]). Los efectos adversos más frecuentes entre los participantes del grupo de quimioterapia fueron anemia (en 71 [34,3%]), náuseas (en 60 [29,0%]), neutropenia (en 59 [28,5%]) y fatiga (en 52 [25,1%]) (Tabla 3).

Se produjeron efectos adversos Grado  $\geq 3$  en 91 participantes (41,7%) del grupo MIRV y en 112 participantes (54,1%) del grupo de quimioterapia. Siendo efectos adversos graves en 52 participantes (23,9%) del grupo MIRV y en 68 participantes (32,9%) del grupo de quimioterapia. Un total de 20 participantes (9,2%) discontinuaron del tratamiento con MIRV debido a efecto adversos; los más frecuentes fueron visión borrosa (en 3 participantes) y neumonitis (en 3). Un total de 33 participantes (15,9%) discontinuaron la quimioterapia debido a acontecimientos adversos; los más frecuentes fueron neuropatía periférica (en 4), trombocitopenia (en 3) y fatiga (en 3). Un participante del grupo MIRV falleció como consecuencia de un efecto adverso relacionado con el tratamiento (sepsis neutropénica) y un participante del grupo de quimioterapia que recibió topotecán falleció como consecuencia de un shock séptico.

**Tabla 3. Resultados de seguridad en el estudio MIRASOL (Moore KN et al. N Engl J Med. 2023)<sup>7</sup>.**

<b>Evento adverso</b>	<b>MIRV (N=218) Cualquier Grado/ Grado <math>\geq 3</math></b>	<b>Quimioterapia (N=207) Cualquier Grado/ Grado <math>\geq 3</math></b>
<b>Cualquier evento adverso</b>	210 (96.3%) / Grado $\geq 3$ : 91 (41.7%)	194 (93.7%) / Grado $\geq 3$ : 112 (54.1%)
<b>Cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento</b>	188 (86.2%) / Grado $\geq 3$ : 53 (24.3%)	167 (80.7%) / Grado $\geq 3$ : 77 (37.2%)
<b>Evento adverso grave</b>	52 (23.9%) / Grado $\geq 3$ : 44 (20.2%)	68 (32.9%) / Grado $\geq 3$ : 59 (28.5%)
<b>Evento adverso grave relacionado con el tratamiento</b>	20 (9.2%) / Grado $\geq 3$ : 16 (7.3%)	16 (7.7%) / Grado $\geq 3$ : 16 (7.7%)
<b>Evento adverso que lleva a la reducción de dosis</b>	74 (33.9%)	50 (24.2%)

<b>Evento adverso que lleva a retraso o suspensión de la dosis</b>	117 (53.7%)	111 (53.6%)
<b>Evento adverso que lleva a la discontinuación del tratamiento</b>	20 (9.2%)	33 (15.9%)
<b>Evento adverso que lleva a la muerte</b>	5 (2.3%)	5 (2.4%)
<b>Evento adverso relacionado con el tratamiento que lleva a la muerte</b>	1 (0.5%)	1 (0.5%)
<b>Eventos adversos en <math>\geq 20\%</math> de los participantes</b>		
Visión borrosa	89 (40.8%) / Grado $\geq 3$ : 17 (7.8%)	5 (2.4%) / Grado $\geq 3$ : 0
Queratopatía	70 (32.1%) / Grado $\geq 3$ : 20 (9.2%)	0 / Grado $\geq 3$ : 0
Dolor abdominal	66 (30.3%) / Grado $\geq 3$ : 6 (2.8%)	31 (15.0%) / Grado $\geq 3$ : 3 (1.4%)
Fatiga	66 (30.3%) / Grado $\geq 3$ : 5 (2.3%)	52 (25.1%) / Grado $\geq 3$ : 11 (5.3%)
Diarrea	64 (29.4%) / Grado $\geq 3$ : 3 (1.4%)	36 (17.4%) / Grado $\geq 3$ : 1 (0.5%)
Ojo seco	61 (28.0%) / Grado $\geq 3$ : 7 (3.2%)	5 (2.4%) / Grado $\geq 3$ : 0
Estreñimiento	59 (27.1%) / Grado $\geq 3$ : 0	40 (19.3%) / Grado $\geq 3$ : 2 (1.0%)
Náuseas	58 (26.6%) / Grado $\geq 3$ : 4 (1.8%)	60 (29.0%) / Grado $\geq 3$ : 4 (1.9%)
Neuropatía periférica	47 (21.6%) / Grado $\geq 3$ : 3 (1.4%)	30 (14.5%) / Grado $\geq 3$ : 4 (1.9%)
Neutropenia	24 (11.0%) / Grado $\geq 3$ : 2 (0.9%)	59 (28.5%) / Grado $\geq 3$ : 36 (17.4%)
Anemia	21 (9.6%) / Grado $\geq 3$ : 2 (0.9%)	71 (34.3%) / Grado $\geq 3$ : 21 (10.1%)

## EFFECTOS OCULARES

En la población de seguridad MIRV (n=218), se produjeron efectos adversos oculares en 122 participantes (56%) que recibieron MIRV. siendo grado  $\geq 3$ : de visión borrosa en 17 participantes (7,8%), queratopatía en 20 (9,2%) y ojo seco en 7 (3,2%). El tiempo medio hasta la aparición de efectos adversos oculares fue de 5,4 semanas (rango, 0,1 a 68,6). Casi todos los acontecimientos adversos oculares se resolvieron en grado 0 ó 1. Un total de 4 participantes (1,8%) discontinuaron MIRV debido a acontecimientos adversos oculares. No se produjeron acontecimientos adversos de visión borrosa, queratopatía u ojo seco de grado 4 o superior entre los participantes. No se notificaron ulceraciones corneales, perforaciones o secuelas oculares permanentes.

De los participantes con efectos adversos oculares, el 35% (n=43/122) experimentaron reducciones de dosis y el 52% (n=64/122) experimentaron retrasos de dosis. Cuatro participantes (n=4/218; 2%) suspendieron MIRV por efectos adversos oculares de visión borrosa, ojo seco, queratopatía, microquistes epiteliales corneales y fotofobia.

## EXAMEN OFTALMOLÓGICO:

Se debe realizar un examen oftalmológico que incluya agudeza visual y examen con lámpara de hendidura antes del inicio de Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) y si una

paciente presenta cualquier síntoma ocular nuevo o que empeore antes de la siguiente dosis. En las pacientes con reacciones adversas oculares de Grado  $\geq 2$ , se deben realizar exámenes oftalmológicos adicionales como mínimo cada ciclo y según esté clínicamente indicado hasta la resolución o hasta que vuelvan a los valores basales.

**Esteroides tópicos oftálmicos:** para las pacientes que presenten signos de reacciones adversas corneales de Grado  $\geq 2$  (queratopatía) en el examen con lámpara de hendidura, se recomienda profilaxis secundaria con esteroides tópicos oftálmicos para los ciclos posteriores de Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE), a menos que el oftalmólogo de la paciente determine que los riesgos superan los beneficios de dicho tratamiento.

- Se debe indicar a las pacientes que utilicen colirios de esteroides el día de la perfusión y durante los 7 días siguientes de cada ciclo posterior de Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE).
- Se debe informar a las pacientes que esperen al menos 15 minutos después de la administración del corticoesteroide tópico oftálmico antes de la instilación de colirios lubricantes.

Durante el tratamiento con esteroides tópicos oftálmicos se debe realizar periódicamente una medición de la presión intraocular y un examen con lámpara de hendidura.

**Colirios lubricantes:** se recomienda indicar a las pacientes que utilicen colirios lubricantes durante todo el tratamiento con Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE).

En el estudio MIRASOL las participantes que recibieron MIRV debían autoadministrarse gotas oftálmicas de glucocorticoides profilácticos (suspensión oftálmica de acetato de prednisolona al 1%, PredForte, o equivalente genérico) 6 veces al día los días -1 a 4 y 4 veces al día los días 5 a 8 de cada ciclo; y se recomendó la administración diaria de lágrimas artificiales lubricantes sin conservantes.

## NEUMONITIS

En la población primaria de seguridad y en el grupo de MIRV del estudio MIRASOL, se notificó neumonitis en el 10% de los pacientes, mientras que en el grupo QT la incidencia fue  $< 1\%$ . Dado que en el estudio FORWARD-1<sup>11</sup> la mayoría de los casos de neumonitis fueron de gravedad  $\leq$  Grado 2 (88%) sin casos de neumonitis de Grado 4 o 5, se eliminó la designación AESI para la neumonitis en el estudio SORAYA<sup>6</sup> y en el estudio MIRASOL<sup>7</sup>. En el estudio MIRASOL, de hecho, la mayoría de los AESI de neumonitis notificados fueron de gravedad Grado  $\leq 2$  en los pacientes tratados con MIRV, y se produjeron de Grado  $\geq 3$  solo en 2 pacientes ( $< 1\%$ ), en comparación con 0 pacientes en el grupo de QT. Sin embargo, se observó un Grado 5 de insuficiencia respiratoria en 2 pacientes ( $< 1\%$ ) en el estudio SORAYA y en el estudio MIRASOL. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neumonitis fue de 18,1 semanas (intervalo de 1,6 a 97,0). La neumonitis provocó retrasos de la dosis de Mirvetuximab soravtansina en el 3%, reducciones de la dosis en el 1% e interrupción definitiva en el 3% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de neumonitis fue de 21 semanas (3,1 a 49,1 semanas) para los pacientes tratados con MIRV en el estudio MIRASOL, y el tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 6 semanas para el paciente en el brazo de QT.

## 7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Los análisis de eficacia del estudio MIRASOL demuestran mejoras estadísticamente significativas en la SLP (criterio de valoración principal) y en los criterios secundarios claves de Tasa de Respuestas Objetivas (TRO) y Supervivencia Global (SG)<sup>7</sup>.

La mediana de la Supervivencia Global, criterio secundario clave, fue de 16,46 (IC del 95%, 14,46, 24,57) meses y 12,75 (IC del 95%, 10,91, 14,36) meses en el brazo MIRV y en el brazo QT, respectivamente, lo que supone un beneficio de 3,71 meses. Además, la Tasa de Respuestas Objetivas fue mayor en el brazo de MIRV en comparación con el brazo de la QT, principalmente observadas como aumentos de Respuestas Parciales.

Aunque el beneficio de la SLP observado en el estudio MIRASOL es relativamente corto (1,6 meses), Mirvetuximab soravtansina demostró un beneficio de la SG frente al tratamiento con QT. Se trata de un resultado muy relevante para los pacientes con cáncer de ovario resistente a platino para los que las opciones terapéuticas disponibles son escasas. Además, existe un claro fundamento biológico para el uso y la selección de pacientes por biomarcador que respaldan la eficacia de esta terapia dirigida frente al receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ).

El perfil de seguridad de Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) está bien caracterizado. Los trastornos oculares dominan el perfil de seguridad. La mayoría de ellos son leves, pero los pacientes deben ser objeto de un seguimiento activo y también necesitan profilaxis y/o tratamiento para que los efectos adversos oculares sean manejables y reversibles. Siendo probable que la toxicidad ocular repercuta en la carga terapéutica de los pacientes. La neumonitis es un efecto desfavorable importante para los pacientes tratados con MIRV, pero sólo se produce en el 10% y normalmente de forma leve. La neuropatía periférica es frecuente y debe vigilarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de neuropatía. Los trastornos gastrointestinales son frecuentes y también requieren premedicación.

El 22 de marzo de 2024, la FDA aprobó Mirvetuximab soravtansina para pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario, FR $\alpha$  positivo y resistente al platino, que hayan recibido de uno a tres regímenes de tratamiento sistémico previos. Las pacientes se seleccionan en función de una prueba aprobada por la FDA, VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay<sup>12</sup>.

El 14 de noviembre de 2024, se emitió la Decisión de la Comisión Europea (EMA) y Mirvetuximab soravtansina recibió la autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer epitelial seroso de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo de alto grado, con receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) positivo y resistente al platino, que hayan recibido de uno a tres tratamientos sistémicos previos.

En general, los beneficios de Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) sobre la QT quedan demostrados en el estudio MIRASOL para los pacientes con cáncer de ovario resistente a platino con una alta expresión de receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ).

**Escala de magnitud de beneficio clínico ESMO<sup>1</sup>: ESMO MCBS 3**

## 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Las pacientes con cáncer de ovario recurrente de alto grado que ya no son candidatas a la quimioterapia con platino, a menudo denominadas pacientes con enfermedad resistente al platino, han representado una necesidad médica no cubierta desde hace décadas. Desgraciadamente, el pronóstico de estos pacientes suele ser malo, con una mediana de supervivencia global de unos 12 meses, y la actividad de los pocos agentes activos utilizados en monoterapia es muy limitada, con una tasa de respuesta global del 5-15%<sup>4</sup>.

Cuando la quimioterapia con platino no es una opción para el cáncer de ovario recurrente, las directrices de la ESMO recomiendan la quimioterapia como un único agente (paclitaxel semanal, PLD, topotecán y gemcitabina)<sup>4</sup>. Bevacizumab debe recomendarse en combinación con paclitaxel semanal, PLD o topotecán en pacientes sin contraindicaciones para bevacizumab y no expuestas previamente a bevacizumab. Aunque la adición de bevacizumab mejoró la tasa de respuesta global y la mediana de supervivencia libre de progresión en el ensayo de fase III AURELIA, esta mejora no se tradujo en un beneficio de la supervivencia global<sup>13</sup>.

Se recomienda encarecidamente integrar los cuidados paliativos al inicio del tratamiento. La eficacia de las quimioterapias de agente único es limitada y prevalece una importante necesidad médica no cubierta.

Este panorama desfavorable comenzó a transformarse con la aprobación acelerada de Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) por la FDA el 14 de noviembre de 2022. La aprobación se fundamentó en los hallazgos del estudio SORAYA, un ensayo clínico de fase II de brazo único<sup>6</sup>.

En este contexto, el estudio MIRASOL, estudio aleatorizado de fase 3, realizado en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino y positivo para el receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ), el tratamiento con Mirvetuximab soravtansina, en comparación con la quimioterapia, ha proporcionado datos valiosos que representan un avance significativo en el tratamiento de estas pacientes. Siendo sus resultados claves:

1. Supervivencia libre de progresión (SLP): El estudio mostró una mejora sustancial en la supervivencia libre de progresión (SLP) para el grupo de MIRV en comparación con la quimioterapia. La mediana de SLP fue de 5.62 meses en el grupo MIRV frente a 3.98 meses en el grupo de quimioterapia ( $P < 0.001$ ). Este hallazgo subraya la capacidad de MIRV para prolongar el control de la enfermedad en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino, un grupo con pronóstico generalmente pobre.
2. Tasa de respuesta objetiva (TRO): La tasa de respuesta objetiva evaluada por los investigadores mostró una ventaja clara para MIRV, OR 3.81 ( $P < 0.001$ ). Este dato sugiere que MIRV tiene un mayor potencial para inducir respuestas en comparación con los tratamientos tradicionales.
3. Supervivencia global (SG): El tratamiento con MIRV también se asoció con una mejora en la supervivencia global (hazard ratio 0.67;  $P = 0.005$ ). La SG es aspecto crucial en el tratamiento de una enfermedad tan letal como el cáncer de ovario resistente al platino.

Además, MIRV actúa específicamente en células tumorales que expresan el receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ), lo que permite una acción terapéutica más selectiva y potencialmente menos tóxica en comparación con los tratamientos convencionales. Este enfoque dirigido a la célula tumoral representa una estrategia más precisa y personalizada en el manejo del cáncer de ovario, especialmente en aquellos casos con resistencia a platino, donde las opciones son limitadas. Así la mayoría de los cánceres de ovario sobreexpresan el receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) y entre el 32-36% presenta una alta expresión de este, siendo MIRV el primer y único anticuerpo conjugado dirigido frente al receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) disponible.

Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) es la primera terapia dirigida que demuestra un beneficio de supervivencia frente a la quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino. Representa un nuevo enfoque en la medicina personalizada para el cáncer de ovario, resultante de la combinación de una nueva clase de fármaco con un biomarcador claramente definido, con beneficio de supervivencia global y un perfil de seguridad manejable<sup>14</sup>.

### Propuesta de indicación

Se propone la incorporación de Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE) para la indicación de tratamiento de pacientes adultas con cáncer epitelial seroso de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo de alto grado, con receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) positivo y resistente al platino, que hayan recibido de uno a tres tratamientos sistémicos previos. Las pacientes elegibles deben tener un estado tumoral del FR $\alpha$  definido como  $\geq 75$  % de células tumorales viables mostrando una tinción de membrana moderada (2+) y/o intensa (3+) mediante inmunohistoquímica (IHQ) evaluada mediante un producto sanitario para diagnóstico in vitro (DIV) con marcado CE con ese propósito. Si un DIV con marcado CE no está disponible, se debe usar una prueba alternativa validada.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2340-2366. doi:10.1093/annonc/mdx310
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763
3. LAS\_CIFRAS\_DMC2025.pdf. Accessed January 29, 2025. [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DMC2025.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf)
4. González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(10):833-848. doi:10.1016/j.annonc.2023.07.011
5. Ab O, Whiteman KR, Bartle LM, et al. IMG853, a Folate Receptor- $\alpha$  (FR $\alpha$ )-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Exhibits Potent Targeted Antitumor Activity against FR $\alpha$ -Expressing Tumors. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(7):1605-1613. doi:10.1158/1535-7163.MCT-14-1095
6. Coleman RL, Lorusso D, Oaknin A, et al. Mirvetuximab soravtansine in folate receptor alpha (FR $\alpha$ )-high platinum-resistant ovarian cancer: final overall survival and post hoc sequence of therapy subgroup results from the SORAYA trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34(8):1119-1125. doi:10.1136/ijgc-2024-005401

7. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FR $\alpha$ -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2162-2174. doi:10.1056/NEJMoa2309169
8. Coffman LG, You B, Hamilton EP, et al. 746P Phase III MIRASOL trial: Updated overall survival results of mirvetuximab soravtansine (MIRV) vs. investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients (pts) with platinum-resistant ovarian cancer (PROC) and high folate receptor-alpha (FR $\alpha$ ) expression. *Ann Oncol*. 2024;35:S566. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.807
9. FT\_1241866001.pdf. Accessed January 29, 2025. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1241866001/FT\\_1241866001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1241866001/FT_1241866001.pdf)
10. Garcia Y, Van Gorp T, Konecny G, et al. 360 Health-Related Quality of Life in Patients with FR $\alpha$  Positive Platinum-Resistant Ovarian Cancer Treated with Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice Chemotherapy: Analysis from the Phase 3 MIRASOL Trial. Vol 34.; 2024:A35. doi:10.1136/ijgc-2024-ESGO.43
11. Moore KN, Oza AM, Colombo N, et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann Oncol*. 2021;32(6):757-765. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.017
12. James RL, Sisserson T, Cai Z, et al. Development of an FR $\alpha$  Companion Diagnostic Immunohistochemical Assay for Mirvetuximab Soravtansine. *Arch Pathol Lab Med*. 2024;148(11):1226-1233. doi:10.5858/arpa.2023-0149-OA
13. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1302-1308. doi:10.1200/JCO.2013.51.4489
14. Gonzalez-Martin A, Stockman L. Antibody–drug conjugate targeting folate receptor  $\alpha$ : a new milestone in personalized medicine for high-grade serous ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34(8):1126-1127. doi:10.1136/ijgc-2024-005861

## 10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Declaro haber recibido:

-Honorarios como ponente: Novartis, AstraZeneca, MSD, Lilly, GSK, Clovis,Pharma& Seagen, Pfizer, Roche.

-Honorarios por asesoría: Abbvie, Novartis, Lilly, GSK, Seagen, Roche, AstraZeneca.