

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, triple negativo, tras al menos dos tratamientos sistémicos siendo al menos uno de ellos para 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 triple negativa (expresión de receptores de estrógeno y progesterona < 1% y Her-2 no amplificado) y que hayan fracasado al menos a dos tratamientos sistémicos previos siendo uno de ellos (al menos) administrado en la misma situación de enfermedad avanzada.

Trodelvy[®] ha sido aprobado por la FDA (abril 2020 con aprobación acelerada provisional y abril 2021 de modo regular) así como por la EMA, tras el informe positivo de la CHMP el 14 de octubre de 2021 en la indicación aludida más arriba

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf].

El producto está incluido en varias guías internacionales incluida la de la ESMO como tratamiento de elección tras progresión a al menos una línea previa (habiendo recibido un tratamiento sistémico previo bien sea en la adyuvancia o en la situación de enfermedad avanzada) [Gennari et al, 2021]. El nivel de evidencia que basa la recomendación de ESMO es tipo IA y la magnitud del beneficio clínico según la escala MCBS es de 4.

3. FÁRMACO A EVALUAR

Sacituzumab Govitecan (Trodelvy[®]) en pacientes con carcinoma invasivo de mama metastásico o localmente avanzado no resecable con enfermedad triple negativa (expresión de receptores de estrógeno y progesterona negativos y Her-2 no amplificado) y que hayan fracasado al menos a dos tratamientos sistémicos previos siendo uno de ellos (al menos) administrado en la misma situación de enfermedad avanzada.

4. FECHA DE REALIZACIÓN DEL INFORME

28 de diciembre de 2021

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, incluido el cáncer de mama triple negativo (CMTN).
- 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 triple negativo (CMTN) es un subtipo de particular agresividad dentro del panorama global del cáncer de mama. Supone alrededor de un 15% de los diagnósticos de cáncer de mama y queda definido de manera habitual por la falta de expresión de biomarcadores estándar para la administración de terapias dirigidas [Ayala de la Peña et al, 2019]. Así, el CMTN, es definido por la ausencia de expresión de receptores hormonales (receptores de estrógeno y progesterona expresados en <1% de las células y Her-2 no amplificado). Esta clasificación meramente inmunohistoquímica esconde una importante heterogeneidad biológica dentro del CMTN. Un horizonte molecular de múltiples mutaciones oncogénicas de baja prevalencia (de la que sólo la mutación de p53 parece ser una frecuente excepción) otorga base a una familia tumoral heterogénea en la que se han descrito múltiples subgrupos que, en general, no permiten un abordaje terapéutico diferencial. A esta afirmación

se ha de hacer actualmente una excepción de aquellos tumores triples negativos con expresión aumentada de la molécula de inmunomodulación PD-1/PDL-1 y a aquellos con base genética en mutaciones patogénicas de BRCA 1 & 2.

El CMTN es un tumor con una agresividad mayor respecto al resto de cánceres de mama, y la quimioterapia sigue siendo, a día de hoy, la base de su tratamiento sistémico. La mayor parte de las pacientes con CMTN son diagnosticadas en estadio precoz sin metástasis con solamente alrededor del 4-6% diagnosticadas en estadio IV [Bauer et al, 2007; Plasilova et al, 2016]. Así, en estadio de cáncer de mama localizado, la mayor parte de los CMTN reciben, amén de la cirugía, tratamiento sistémico adyuvante con quimioterapia, habitualmente en régimen primario, previo a la cirugía. Este hecho es particularmente relevante de cara a considerar el escenario terapéutico de las pacientes que nos ocupan. Así, habida cuenta de que el consenso internacional es el de tratar con quimioterapia complementaria tumores por encima de tamaño pT1b [Curigliano et al, 2017] y alrededor del 95% de las pacientes se diagnostican sin metástasis, la inmensa mayor parte de las pacientes con CMTN metastásico llegarán a este estadio habiendo sido expuestas a tratamiento sistémico previo con quimioterapia.

Entre los tratamientos estándar de quimioterapia en fase precoz, la mayor parte de las pacientes recibirán taxanos y un porcentaje importante antraciclinas y sales de platino. Adicionalmente, desde la evidencia que soporta el valor añadido de la capecitabina adyuvante post-quirúrgica en aquellas pacientes (alrededor del 60%) que no alcanzan respuesta patológica completa tras quimioterapia primaria pre-quirúrgica [Masuda et al, 2017], un porcentaje muy importante de pacientes llegarán a la situación de metástasis habiendo sido expuestas a los cuatro grupos terapéuticos antedichos que incluyen la mayor parte de los agentes con alguna evidencia de eficacia en situación de enfermedad avanzada.

Adicionalmente se ha de considerar la tendencia del CMTN a la recaída precoz con una alta incidencia de estas recaídas en los primeros cinco años post-tratamiento [Chaudhary et al, 2020].

Los estándares previos de tratamiento de CMTN en la situación de metástasis no se derivan de estudios dirigidos a este subtipo de tumor, sino que se han extrapolado, en su mayoría, de estudios de cáncer de mama sin selección por inmunohistoquímica. Con ello, no existe un estándar específico para esta enfermedad y las guías clínicas tienen una base limitada. Previamente a la aparición de SaGov [Cardoso et al, 2017] y haciendo la excepción de tumores con mutación germinal BRCA y PDL-1 positivos (ver más abajo), el tratamiento estándar en situación de enfermedad avanzada para CMTN se basa en una primera línea que incluya antraciclinas (con el límite de las posibles dosis acumulativas recibidas en la adyuvancia), taxanos y sales de platino seguidos en la siguiente línea por la capecitabina y en sucesivas por la eribulina que, comparada con las alternativas, demostró un aumento en la supervivencia global [Cortés et al, 2012]. Dadas las consideraciones previas sobre la frecuente exposición de las pacientes a antraciclinas, taxanos y sales de platino en fases precoces y la precocidad de las recaídas en este subtipo de tumores, la capecitabina se ha convertido en una frecuente primera línea para estas pacientes a pesar de que los datos en monoterapia en primera línea son escasos y el ensayo clínico de mejor factura para conocer la aportación de capecitabina en segunda línea es el de comparación con eribulina donde ambos tuvieron una eficacia similar y muy limitada que, en general, oscila entre los 3 y 5 meses de control de la enfermedad [Alsoulami et al, 2020; Kaufman et al, 2015].

Así, de cara a establecer el escenario comparativo de indicación para el SaGov, en ensayo de Eribulina vs Capecitabina (Kaufman et al, habitualmente denominado ensayo 301) y el ensayo EMBRACE (Cortés et al) de registro de la eribulina, establecen el comparador más adecuado.

Vale la pena establecer la excepción al itinerario terapéutico antedicho de los tumores con expresión de PDL-1 donde está en desarrollo el tratamiento de combinación de un inhibidor de PDL-1 (actualmente atezolizumab ya autorizado en España o pembrolizumab en un previsible futuro próximo) con quimioterapia (taxanos) y que merecen especial atención ya que los estudios con SaGov incluían un número limitado de pacientes expuestas a esta combinación. Asimismo, las pacientes con mutación deletérea en BRCA disponen actualmente de la posibilidad de ser tratadas en primera línea de CMTN con Olaparib (inhibidor de PARP) en monoterapia.

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

SaGov se ha estudiado en pacientes con CMTN metastásico (CMTNm) en un estudio de fase I/II (IMMU-132-01) y en un estudio de fase III (ASCENT), ambos finalizados. [Bardia et al, 2017; 2019; 2021]

IMMU-132-01 fue un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo, de fase I/II con diseño basket que evaluó la seguridad y la eficacia de sacituzumab govitecán en pacientes con cánceres epiteliales avanzados previamente tratados, incluido el CMTNm. Los criterios de valoración primarios fueron la seguridad y la tasa de respuesta objetiva. El ensayo excluía pacientes con metástasis cerebrales activas (incluibles sólo si las metástasis en SNC estaban tratadas, sin progresión y sin tratamiento con esteroides durante al menos 4 semanas).

El diseño inicial del ensayo en Fase I/II incluía pacientes con CMTNm que hubieran recibido al menos una línea de tratamiento sistémico tras el diagnóstico (publicación inicial de 2017 con 69 pacientes) y fue posteriormente modificado para enriquecer la población en pacientes más tratadas exigiéndose tras una enmienda que las pacientes hubieran recibido al menos dos líneas previas incluyendo taxano al menos una de ellas (segunda publicación de 2019 con 108 pacientes).

En la población finalmente reportada de 108 pacientes con CMTNm (2019) se excluyeron pacientes con menos de dos líneas previas (al convertirse la población con al menos dos líneas previas en el objetivo de aprobación) y sólo se incluyeron pacientes tratadas con la dosis final de 10 mg/kg días 1 y 8 cada 21. En esta población se incluía 1 paciente varón, un 100% de las pacientes tenían ECOG-PS 0 o 1 y la media de tratamientos previos era de 3 (rango de 2 a 10). Entre los tratamientos previos el 98% habían recibido taxanos, el 86% antraciclinas, el 68% sales de platino, el 45% eribulina, el 54% gemcitabina y sólo el 16% Inhibidores de PD-1/PDL-1. El 77% de las pacientes tenían metástasis viscerales.

IMMU-132-01, la tasa de respuesta global fue del 33,3% (incluyendo un 2,8% de respuestas completas, 3 pacientes). Entre los pacientes que tuvieron una respuesta objetiva, la mediana del tiempo a la respuesta fue de 2,0 meses (*rango: 1,6-13,5*), y la mediana de la duración de la respuesta fue de 7,7 meses (*intervalo de confianza [IC] del 95%: 4,9-10,8*). La mediana de la Supervivencia libre de Progresión (SLP) fue de 5,5 meses (*IC del 95%: 4,1-6,3*); la probabilidad de SLP a los 6 y 12 meses fue del 41,9% y del 15,1%, respectivamente. La mediana de la Supervivencia global (SG) fue de 13,0 meses (*IC del 95%: 11,2-13,7*), con una probabilidad estimada de supervivencia a los 6 y 12 meses del 78,5% y el 51,3%, respectivamente.

Entre las subpoblaciones estudiadas (según edad, enfermedad visceral o no, número de terapias previas) no se encontraron diferencias significativas en los indicadores de eficacia.

Al respecto de la toxicidad en el estudio IMMU-132-01 las pacientes con CMTNm recibieron una media de 18,7 dosis de SaGov con una mediana de exposición de 5,1 meses, con un perfil de seguridad consistente con los diferentes tipos de tumor del estudio. Los efectos adversos más comunes relacionados con el tratamiento (que ocurrieron en $\geq 15\%$ de los pacientes) fueron

náuseas (67%), neutropenia (64%) y diarrea (62%). Entre las pacientes con diarrea la mayor parte fue de grado 1, con 14% de grado 2 y 8% de grado 3. Las náuseas fueron en un 61% Grado 1-2. Un 32% de las pacientes presentaron Efectos Adversos Graves (SAEs), los más frecuentes, neutropenia febril (7%), vómitos (6%), náuseas (4%), diarrea (3%) y disnea (3%). Cuatro por ciento (4%) de las pacientes fallecieron con el tratamiento como consecuencia de un SAE.

Casi la mitad (44%) de las pacientes interrumpieron temporal o definitivamente el tratamiento por efectos adversos, la causa más frecuente fue la neutropenia. Solamente 3 pacientes pararon definitivamente el tratamiento por efectos adversos.

El estudio de fase III ASCENT aleatorizó a 529 pacientes con CMTNm a recibir SG en la dosis de 10 mg/kg versus el tratamiento a elección del médico (TPC por sus siglas en inglés). Aunque se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales estables (ver criterio en estudio previo) estas pacientes (61) se excluyeron del análisis primario de eficacia (SLP) que se realizó sobre 468 pacientes (235 recibieron SaGov y 233 TPC). De estas 468 un total de 32 pacientes a las que se incluyó no llegaron a recibir tratamiento en ensayo con lo que se las incluyó en el análisis de eficacia, pero no en el de toxicidad.

De cara a la definición de triple negatividad, se exigía una comprobación central de receptores hormonales <1% según criterio ASCO/CAP. Esta determinación se realizó sobre la biopsia disponible más reciente (30% de las pacientes en el brazo de SaGov y 33% en el brazo TPC no tenían un tumor triple negativo al diagnóstico pero sí en la recaída).

Todas las pacientes habían recibido al menos dos tratamientos previos en situación de enfermedad metastásica, localmente avanzada o no resecable incluyendo necesariamente alguno de los tratamientos previos, en cualquier indicación, un taxano. Si el tratamiento (neo)-adyuvante había sido finalizado en menos de 12 meses previamente a la recaída, el mismo se consideraba como una de las dos líneas requeridas en enfermedad avanzada.

Los tratamientos incluidos bajo TPC fueron eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina a las dosis aprobadas y en monoterapia.

Las pacientes tenían que tener enfermedad medible según criterio RECIST 1.1.

Las pacientes incluidas tenían todas un PS 0 ó 1 y habían recibido una mediana de 3 líneas de tratamiento sistémico previo (rango 1-16) con el 70% de las pacientes en ambas ramas habiendo recibido 2 o 3 líneas y el 30% más de 3 líneas previas. Todas las pacientes habían recibido taxanos previos, el 80% antraciclinas y entre el 63-69% tanto carboplatino como capecitabina; el 7-8% de las pacientes habían recibido inhibidor de PARP previo y el 26-29% inhibidor PD-1/PDL-1.

El 70% de las pacientes tenían un CMTN de debut mientras que el 30% tenían un tumor no triple negativo de entrada que posteriormente se había convertido en tal.

En la hipótesis que basó el diseño estadístico se asumió una SLP estimada de 4,5 m para SaGov y de 3 m para TPC. SaGov demostró una mejora estadísticamente significativa con respecto a TPC con una mediana de SLP de 5,6 meses para los pacientes tratados con SaGov en comparación con 1,7 meses para los tratados con TPC (*hazard ratio [HR] 0,41; IC del 95%: 0,32-0,52; p<0,0001*) y en la mediana de la SG de 12,1 meses con SaGov en comparación con 6,7 para los tratados con TPC (*HR 0,48; 95% IC: 0,38, 0,59; P<0,001*). La tasa de respuesta global fue de 35% para SaGov, comparado con el 5% para el TPC.

Para la población ITT (*del inglés Intention To Treat*) del estudio (todos los pacientes, con o sin metástasis cerebrales), SaGov demostró una mejora significativa respecto a la TPC para el criterio de valoración de la SLP, con una mediana de la SLP de 4,8 meses para los pacientes tratados con SaGov en comparación con 1,7 meses para los tratados con TPC (*HR= 0,43; 95% IC: 0,35-0,54; P<0,001*). Se observaron mejoras significativas en la mediana de la SG con SaGov en

comparación con TPC en la población ITT (11,8 meses frente a 6,9 meses; HR 0,51; IC del 95%: 0,41-0,62).

El beneficio en términos de SLP de SaGov frente a la quimioterapia se observó de manera consistente y estadísticamente significativa en todos los subgrupos predefinidos, incluidos los pacientes de 65 años de edad o mayores (mediana 7,1 frente a 2,4 meses), aquellos con más de tres líneas previas (5,6 frente a 2,5 meses), aquellos con uso previo de inhibidores de PD-1 o PD-L1 (4,2 frente a 1,6 meses), aquellos con CMTNm en el momento del diagnóstico inicial (5,7 frente a 1,6 meses), aquellos sin cáncer de mama triple negativo en el diagnóstico inicial (4,6 frente a 2,3 meses) y aquellos con metástasis hepáticas (4,2 frente a 1,5 meses) o con metástasis cerebrales (2,8 frente a 1,6 meses). La eficacia demostrada por SaGov frente a TPC llevó a la interrupción temprana del estudio en marzo de 2020 por recomendación unánime del Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad.

Al respecto de la seguridad y toxicidad en ASCENT, la dosis-intensidad mediana con SaGov fue del 99,7% con una mediana de exposición al fármaco de 4,4 m. La práctica totalidad de las pacientes recibieron pre-medicación junto con el SaGov básicamente para prevenir reacciones infusionales y náuseas/vómitos tratándose la diarrea sólo en caso de aparición.

En ASCENT, SaGov tuvo un perfil de seguridad consistente con el estudio previo. Los efectos adversos más comunes (>10%) relacionados con el tratamiento fueron neutropenia, diarrea, náuseas, alopecia, fatiga, anemia, vómitos y leucopenia. No se notificaron casos de toxicidad cardiovascular grave o neuropatía de grado >2.

Se notificaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento en 39 pacientes (15%) tratados con SaGov y 19 pacientes (8%) tratados con quimioterapia. Un total de 3 pacientes tratados con SaGov y 3 con quimioterapia murieron debido a toxicidad (en el grupo de SaGov, debido a insuficiencia respiratoria en 2 pacientes y otro por neumonía; en el grupo de quimioterapia, debido a sepsis neutropénica, sepsis y deterioro del estado general relacionado con la progresión de enfermedad). Ninguna de las muertes en el grupo de SaGov se consideró relacionada con el tratamiento, mientras que una muerte en el grupo de quimioterapia se consideró relacionada con el tratamiento (sepsis neutropénica).

Las reducciones de dosis debidas a efectos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los dos grupos (22% de los pacientes que recibieron SaGov y el 26% de los que recibieron quimioterapia). Los efectos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron poco frecuentes, ocurriendo en 12 pacientes (5%) en cada grupo. Los resultados de eficacia para los pacientes con reducción de la dosis o interrupción definitiva de SaGov fueron similares a los de la población general. Del mismo modo, aunque las reducciones de dosis fueron más frecuentes en pacientes de 65 años o mayores, no se observó un impacto considerable en los resultados de eficacia [Kalinsky et al, 2021].

En un estudio específico de la subpoblación con metástasis cerebrales, reportado como comunicación a congreso, con una limitada población de pacientes de 32 en la rama con SaGov y 29 en la de TPC, se constataron unas tasas de beneficio clínico de 9% con SaGov y 3 % con TPC. La SLP mediana fue de 2,8 m con SaGov y 1,6 m con TPC. Los resultados, sólo numéricamente mayores en la rama experimental, no permiten establecer diferencias estadísticamente significativas [Dieras et al, 2021].

La evidencia respecto al impacto diferencial de los dos tratamientos comparados en ASCENT en términos de calidad de vida es escasa. En una comunicación a un congreso al respecto, se observaron mejorías clínicas y estadísticamente significativas con respecto al inicio del tratamiento en la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada por el Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, con SaGov en comparación con TPC para el Estado de Salud Global/calidad de vida general (0,66 vs -3,42, respectivamente; P=0,014) [Loibl et al, 2021]. Estas mejoras también se observaron en los dominios funcionales y de

síntomas de funcionamiento físico, funcionamiento emocional, fatiga, dolor, disnea e insomnio. Aunque el brazo de SaGov tuvo una mayor sintomatología que el brazo de TPC en cuanto a náuseas/vómitos y diarrea, esto no pareció trasladarse en un impacto adverso en el funcionamiento o en los dominios del estado de salud global/la calidad de vida a nivel de la cohorte

5.4. Biomarcadores para la eficacia del tratamiento

En un análisis exploratorio de biomarcadores, el beneficio de SaGov se mantuvo independientemente de la expresión de Trop-2 y la presencia de mutaciones germinales en los genes BRCA1/2 lo cual deja al desarrollo de SaGov, por el momento y a expensas de nuevas investigaciones en curso, huérfano de biomarcador predictivo más allá de la negatividad de receptores hormonales y Her-2. [Hurvitz et al, 2021]

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

No existen meta-análisis específicos con SaGov. De cara a poner los resultados en el contexto del estándar terapéutico frente al que se desarrollan, posiblemente los resultados controlados más recientes se derivan de los estudios de desarrollo de eribulina. Nótese la extrema limitación que tienen las comparaciones entre ensayos.

Un análisis conjunto de los dos estudios ya mencionados más arriba (EMBRACE y 301) [Twelves et al, 2014] arroja una población global de cáncer de mama metastásico en que alrededor del 60% habían recibido 2 o 3 líneas de tratamiento sistémico previo (71% en ASCENT), entre el 14-19% 1 línea previa (0% en ASCENT) y 18-25% más de 3 líneas previas (30% en ASCENT). Así, la población de los estudios de eribulina estaba algo menos tratada. En estos estudios había una población de 428 pacientes con CMTN en que se registraron una SLP de 2,6-2,8 m (6.6 m con SaGov) y una Supervivencia Global de 8,2-12,9 m (12,1 con SaGov).

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.

El desarrollo clínico de sacituzumab govitecán ha seguido un patrón muy claro hacia su actual posicionamiento. A día de hoy no hay duda respecto a que SaGov ha demostrado eficacia comparativamente mejorada respecto a los tratamientos pre-existentes disponibles en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico que hayan recibido al menos dos líneas previas.

La autorización tanto de EMA como de FDA reza: *“Sacituzunab Govitecán está autorizado para pacientes adultos con CMTN metastásico (incluyendo localmente avanzado no resecable) que hayan recibido al menos dos terapias previas para la enfermedad metastásica, con al menos una línea para la enfermedad metastásica”*

Cabe hacer tres consideraciones respecto al mencionado redactado de las autorizaciones por parte de agencias reguladoras en base al detalle de los resultados del estudio Fase III pivotal y al previo Fase I/II:

1. La primera respecto al número de terapias previas requeridas. No queda claro por qué en todas las autorizaciones se elude hacer mención explícita al criterio de inclusión del ensayo pivotal. Así, el tratamiento en estadio precoz [(neo) adyuvante] solamente se consideró como una de las dos terapias previas requeridas cuando la recaída ocurrió menos de 12 meses antes del tratamiento sistémico adyuvante. De este modo, se ha de considerar si cabe matizar la autorización regulatoria en pacientes que finalizaron el tratamiento sistémico (neo)-adyuvante más de 12 meses antes de la recaída y sólo han recibido una línea de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada. Adicionalmente es exigible que, si no está contraindicada, una de las terapias previas incluya taxanos.
2. Al respecto de la presencia de metástasis cerebrales. En el ensayo pivotal sólo incluyó pacientes con metástasis cerebrales estables (ver criterio más arriba) tratadas. Adicionalmente el análisis del objetivo primario excluyó a las pacientes con metástasis cerebrales del mismo. Es cierto que en el análisis de resultados que incluye a las pacientes con metástasis los resultados son superponibles a la población global y que el análisis de la subpoblación con metástasis cerebrales es demasiado pequeño para extraer conclusiones. En cualquier caso, a día de hoy, cabe matizar en la indicación que la misma requiere excluir a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas y/o en progresión.
3. Sacituzumab Govitecán solo ha demostrado su eficacia comparativa en pacientes con buen estado general (ECOG-PS 0-1) y cabría matizar la exclusión de su indicación a pacientes con PS ≥ 2 .

La aportación de SaGov a la trayectoria de la enfermedad es indiscutible ya que, en el contexto actual (analizado más arriba) en que las pacientes llegan a la situación de metástasis habitualmente habiendo sido expuestas a la mayor parte de las familias terapéuticas activas en la situación de enfermedad precoz (antraciclinas, taxanos, sales de platino y capecitabina), las alternativas a SaGov, en pacientes muchas veces jóvenes y en buen estado general con dificultad palían una situación clínica que se puede considerar huérfana.

Las diferencias tanto en tiempo de control de la enfermedad como en supervivencia son robustas y clínicamente significativas y el diseño del ensayo pivotal es adecuado. En particular cabe considerar lo escasamente eficaz que se han mostrado en el subtipo de tumores triples negativos los fármacos alternativos cuando el ensayo clínico tiene un diseño que explorar específicamente esta población.

SaGov desplaza, potencialmente, a líneas posteriores, a aquellos fármacos contra los que ha sido comparado, principalmente eribulina y capecitabina. Al respecto de la eribulina, su desplazamiento a una línea posterior no hace perder validez a los resultados de su ensayo pivotal (EMBRACE) mientras que la capecitabina, aunque podría ser desplazada, se utiliza cada vez más en primera línea cuando no ha sido utilizada en la adyuvancia.

Los demás fármacos desplazados (vinorelbina, gemcitabina, otros regímenes de re-exposición a sales de platino, taxanos o antraciclinas), no tienen evidencia contrastada de eficacia en estos escenarios dado que su desarrollo se hizo en épocas en que ni la clasificación de pacientes por sub-tipos biológicos ni los requerimientos de las agencias reguladoras respecto al posicionamiento estricto en las distintas líneas de enfermedad avanzada eran parejos a la actualidad.

5.7. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica.

Al respecto del coste-oportunidad general, y aunque existen alternativas terapéuticas reembolsadas para la población concernida, las mismas han demostrado escasa actividad en este subtipo de enfermedad biológicamente tan agresivo. Con ello, la no aprobación de SaGov en la indicación referida implicaría una clara pérdida para las pacientes desde un punto de vista de coste-oportunidad.

No se dispone de datos fiables que permitan cuantificar el número de pacientes con CMTN metastásico que llegan a una segunda-tercera línea de tratamiento sistémico en esa indicación en condiciones de recibir una terapia como el SaGov con lo que es muy difícil hacer un cálculo de coste oportunidad desde esta perspectiva.

Ciertamente, contra la mejora en tiempo de control de la enfermedad y supervivencia que SaGov ofrece respecto a las alternativas, se ha de balancear la toxicidad que implica.

SaGov no está exento de toxicidad y, en algunos aspectos, como la toxicidad digestiva (náuseas y diarrea particularmente) presenta tasas comparativamente superiores a sus alternativas. Sin embargo, estas toxicidades parecen manejables si se anticipan adecuadamente y en base a su manejo por profesionales de oncología médica expertos en la administración de este tipo de tratamiento. No tiene un perfil de seguridad específico que haga temer un impacto que contrarreste el beneficio percibido por las pacientes en términos de mejora en el control de la enfermedad.

Los resultados reportados al respecto del impacto en calidad de vida parecen indicar que SaGov, respecto a sus alternativas, resulta en un mejor mantenimiento global de la misma.

Al respecto de la distinción de subgrupos terapéuticos más allá de los matices hechos a la autorización en base a los criterios de inclusión del ensayo ningún análisis de subgrupos o estratos permite señalar subgrupos de mayor beneficio dentro de la población general en la que está indicado el tratamiento.

Desgraciadamente no existen biomarcadores válidos a este respecto.

5.8. Valoración desde una perspectiva social.

Desde la perspectiva de innovación, ciertamente SaGov supone un “First-in-class” en el escenario de CMTNm ya que estas pacientes no se habían podido beneficiar todavía de la innovación que supone los compuestos anticuerpo-agente activo por la escasez de receptores prevalentes en este subtipo tumoral. Se ha de decir que este nuevo fármaco llega al escenario de pacientes con CMTNm prácticamente a la vez que los ya aludidos nuevos agentes inmunomoduladores y los inhibidores de PARP (estos últimos para tumores BRCA mutados). Esta llegada de agentes diana a un escenario clínico que estaba huérfano de los mismos hasta hace muy poco, si bien no cambia el paradigma de enfermedad no curable y agresiva que aún se mantiene para estas pacientes, genera una gran disrupción y abre la puerta a la esperanza de control prolongado de la enfermedad. Adicionalmente, estos agentes se están estudiando ya en otros escenarios más precoces y abrirán el camino a estrategias similares pero mejoradas.

Al respecto del impacto para el sistema sanitario, es de esperar que no haya un impacto negativo en recursos de ocupación hospitalaria ya que, si bien SaGov es de administración hospitalaria, por vía endovenosa, y requiere premedicación para prevenir reacciones infusionales y emesis, sus alternativas también lo exigen. Adicionalmente, un mejor control de la enfermedad y sus síntomas asociados disminuyen la frecuentación de los recursos sanitarios.

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 dado que no se dispone, a la realización del mismo, de los datos económicos de coste de fármaco.

5.9 Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

Sacituzumab govitecán, Trodelvy®, ha sido aprobado por la **FDA** (abril 2020 con aprobación acelerada y en abril de 2021 de manera regular tras la publicación de los resultados estudio ASCENT)

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-sacituzumab-govitecan-triple-negative-breast-cancer>

La indicación final reza: *“TRODELVY is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, at least one of them for metastatic disease.”*

Asimismo, la agencia europea, **EMA**, aprobó el fármaco tras el informe positivo de la CHMP el 14 de octubre de 2021.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf

La indicación reza: *“Trodelvy as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, including at least one of them for advanced disease”*

El producto está incluido en varias guías internacionales incluida la de la ESMO como tratamiento de elección tras progresión a al menos una línea previa (habiendo recibido un tratamiento sistémico previo bien sea en la adyuvancia o en la situación de enfermedad avanzada) [Gennari et al, 2021]. La valoración de la evidencia que basa la recomendación de ESMO es tipo IA y la magnitud del beneficio clínico según la escala MCBS es de 4.

Asimismo, SaGov está incluido en las guías ASCO 2021 [<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer#/9781>], para pacientes adultos con CMTN metastásico que hayan recibido al menos dos terapias previas, con al menos una línea para la enfermedad metastásica. A nivel europeo, sacituzumab govitecán ha sido incluido en las guías alemanas AGO [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/englisch/mit_Literatur/2021E_26_Therapy_algorithms_20210329_inclRef.pdf], consenso francés *Cours Saint-Paul* [Dalenc et al, 2021].

6. CONCLUSIONES

Sacituzumab govitecán (Trodelvy®) supone un avance significativo en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico.

Todo su desarrollo clínico lleva a pensar que, por su mecanismo de acción diferencial, su propuesta innovadora y los resultados de los ensayos clínicos, su inclusión en el armamentario terapéutico va a conducir a una mejora en la supervivencia, control de la enfermedad y calidad de vida de las pacientes siempre que esté bien indicado y manejado por equipos expertos.

De este modo la ficha técnica de Sacituzumab Govitecán (Trodelvy®) incorpora como indicación aprobada su uso en pacientes con CMTNm que han recibido dos tratamientos sistémicos previos, al menos uno en situación de enfermedad metastásica. Del mismo modo esta es la indicación bajo la que ha quedado aprobado por las principales agencias reguladoras y con la que está incluido en las guías de práctica clínica.

Sin embargo, como se ha señalado con anterioridad no existe evidencia demostrada de beneficio para determinados grupos de pacientes no incluidas en el estudio, como son

- pacientes con metástasis cerebrales no tratadas y/o en progresión
- pacientes que no han recibido taxanos previamente (siempre que no estén contraindicados)
- pacientes que finalizaron el tratamiento sistémico adyuvante más allá de 12 meses antes de la recaída metastásica y no han recibido más que un tratamiento en situación de enfermedad metastásica o no resecable
- Pacientes con PS >2

Al respecto de estos aspectos, sería deseable recoger datos que permitan, más allá de los esperados ensayos clínicos que examinen estas situaciones formalmente, evaluar la actividad, toxicidad y beneficio clínico en pacientes que no cumplan estrictamente estos criterios, así como en la población fuera de ensayo clínico.

7. RECOMENDACIONES FINALES

- ✓ La situación de cáncer de mama metastásico sigue siendo una enfermedad incurable con lo que se ha de priorizar la inclusión de las pacientes en ensayos clínicos y protocolos terapéuticos que permitan generar evidencia innovadora.
- ✓ Sería deseable promover la recogida de los resultados de eficacia y toxicidad de sacituzumab govitecán en el mundo real para examinar los mismos y permitir una gestión sanitaria basada en resultados que incluyan prioritariamente los reportados por las pacientes.
- ✓ Sacituzumab govitecán ha de ser administrado por equipos expertos liderados por profesionales de oncología médica que permitan una correcta evaluación de las pacientes antes de su indicación, un correcto manejo de la toxicidad que optimice la calidad de vida y una adecuada recogida de los resultados.

8. Ficha técnica del fármaco

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

9. BIBLIOGRAFÍA

Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678411.

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.

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.

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.

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.

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.

Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, Pernas S, Prat A, Servitja S, Ciruelos E. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):18-30. doi: 10.1007/s12094-018-1973-6. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30443868; PMCID: PMC6339657.

Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1721-8. doi: 10.1002/cncr.22618. PMID: 17387718.

Plasilova ML, Hayse B, Killelea BK, Horowitz NR, Chagpar AB, Lannin DR. Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(35):e4614. doi: 10.1097/MD.0000000000004614. PMID: 27583878; PMCID: PMC5008562.

Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnani M, Dubsky P, Loibl S, et al. Deescalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 de agosto de 2017;28(8):1700-12

Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645. PMID: 28564564.

Chaudhary LN. Early stage triple negative breast cancer: Management and future directions. *Semin Oncol*. 2020 Aug;47(4):201-208. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.05.006. Epub 2020 May 25. PMID: 32507668; PMCID: PMC7446736.

Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya G, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey L, Corneliusen-James D, Curigliano G, Dieras V, El Saghir N, Eniu A, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Gennari A, Harbeck N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Mayer M, Meijer H, Mertz S, Ohno S, Pagani O, Papadopoulos E, Peccatori F, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Pierga JY, Rugo H, Shockney L, Sledge G, Swain S, Thomssen C, Tutt A, Vorobiof D, Xu B, Norton L, Winer E. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2017 Jan 1;28(1):16-33. doi: 10.1093/annonc/mdw544. Erratum in: *Ann Oncol*. 2017 Dec 1;28(12):3111. PMID: 28177437; PMCID: PMC5378224.

Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):914-23. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21376385.

Alsoulami L, Shawagfeh S, Abdi A, Basgut B: Efficacy and Safety of Capecitabine Alone or in Combination in Advanced Metastatic Breast Cancer Patients Previously Treated with Anthracycline and Taxane: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Res Treat* 2020;43:694-702. doi: 10.1159/000510356

Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. 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;33(6):594-601. doi:10.1200/JCO.2013.52.4892

Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. 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;35(19):2141-2148. doi:10.1200/JCO.2016.70.8297

Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, O'Shaughnessy J, Moroosse RL, Santin AD, Abramson VG, Shah NC, Rugo HS, Goldenberg DM, Sweidan AM, Iannone R, Washkowitz S, Sharkey RM, Wegener WA, Kalinsky K. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):741-751. doi: 10.1056/NEJMoa1814213. PMID: 30786188.

Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Sardesai SD, Kalinsky K, Zelnak AB, Weaver R, Traina T, Dalenc F, Aftimos P, Lynce F, Diab S, Cortés J, O'Shaughnessy J, Diéras V, Ferrario C, Schmid P, Carey LA, Gianni L, Piccart MJ, Loibl S, Goldenberg DM, Hong Q, Olivo MS, Itri LM, Rugo HS; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541. doi: 10.1056/NEJMoa2028485. PMID: 33882206.

Kalinsky, K., Oliveira, M., Traina, T. A., Tolaney, S. M., Loirat, D., Punie, K., ... & Loibl, S. (2021). Outcomes in patients (pts) aged \geq 65 years in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC).

Diéras, V., Weaver, R., Tolaney, S. M., Bardia, A., Punie, K., Brufsky, A., ... & Carey, L. (2021). Abstract PD13-07: Subgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer.

S. Loibl S, Loirat D, Tolaney S, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in the ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). European Society for Medical Oncology Virtual Congress, September 16-21, 2021. Poster 257P

Hurvitz S, Tolaney S, Punie K, et al. Biomarker evaluation in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Proceedings of the 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium. *Cancer Res*. 2021;81(suppl 4); GS3-06.

Twelves, C., Cortes, J., Vahdat, L., Olivo, M., He, Y., Kaufman, P. A., & Awada, A. (2014). Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast cancer research and treatment*, 148(3), 553-561.

Florence Dalenc, Victor Sarradin, Vincent Nicolai, Camille Franchet, Mony Ung, PARPi, immunothérapies et anticorps monoclonaux conjugués dans les cancers du sein triple-négatifs, *Bulletin du Cancer*, Volume 108, Issue 1, 2021, Pages 67-79, ISSN 0007-4551.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses con el fabricante/comercializador de Sacituzumab govitecán ni sus potenciales competidores del mercado según los criterios sugeridos y en un periodo de tiempo superior a los 5 años.