

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO**  
**PT 96-2023/V1/14022023**

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacituzumab govitecán (Trodelvy®) en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo

**Fecha de publicación: 14/02/2023**

## INTRODUCCIÓN

El cáncer con mayor prevalencia a nivel mundial, con independencia del sexo, es el cáncer de mama<sup>1</sup>. En España, la prevalencia a 5 años se estima, en el 36,2% del global de cánceres detectados en mujeres, y durante el año 2019 fueron diagnosticados 32.536 casos nuevos. Es la causa más frecuente de muerte por cáncer entre las mujeres y durante el año 2017 fallecieron 6.489 pacientes por este motivo.

Su caracterización molecular permite clasificarlo en diversos subtipos, uno de los cuales es el denominado cáncer de mama triple negativo (CMTN) que representa al 10-20% de todos los carcinomas de mama<sup>2</sup>. El calificativo de “negativo” hace referencia a la ausencia de receptores de estrógeno, progesterona y de sobreexpresión y/o amplificación del gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). De tal forma que se trata de un tipo de tumor para el que hasta muy recientemente no hemos dispuesto de terapias con acción dirigida en la mayoría de pacientes, siendo este uno de los factores que convierte al CMTN en un tipo de tumor de elevada agresividad, en comparación con otros tipos de cánceres de mama, con un mayor riesgo de recurrencia, de aparición más temprana y mayor porcentaje de diseminación visceral<sup>3</sup>. Es decir, estamos ante uno de los tumores de mama con un peor pronóstico<sup>4</sup> y menor supervivencia. La mayoría de los casos se diagnostican en estadios precoces, con solo un 6% de enfermedad metastásica al diagnóstico. Por tanto, el CMTN metastásico corresponde en su mayor parte a recaídas tras el diagnóstico y tratamiento correspondiente de la enfermedad precoz<sup>5</sup>. La supervivencia global (SG) para el CMTN metastásico se sitúa en unos 12 meses mientras que el de la población general de cáncer de mama metastásico se establece en unos 36 meses<sup>6</sup>. La tasa de supervivencia a los 5 años es del 9% según la base de datos *The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute (NCI)*.

El CMTN suele aparecer a una edad temprana, frecuentemente en pacientes menores de 40 años y se asocia con mayor frecuencia a la presencia de mutaciones germinales en BRCA1/2<sup>7</sup>.

En los estadios iniciales de la enfermedad, las recomendaciones en cuanto a quimioterapia, cirugía o radioterapia, son similares a las adoptadas en el resto de subtipos histológicos.

En el estadio metastásico, como suele ser habitual en estas fases de la enfermedad, el objetivo del plan terapéutico es

prolongar la supervivencia y mantener o aumentar la calidad de vida. Hasta hace poco tiempo la única alternativa de tratamiento disponible para estas pacientes era la quimioterapia. Según las recomendaciones de ESMO<sup>8</sup>, los esquemas de quimioterapia en combinación o las combinaciones de quimioterapia con bevacizumab se reservan para pacientes con fallo orgánico inminente o en las que es necesario un control rápido de la enfermedad. Para el resto de las pacientes, se priorizan los tratamientos secuenciales en monoterapia. En pacientes que no han recibido tratamiento previo, se recomienda el uso de antraciclinas y/o taxanos, preferiblemente ambos en tratamiento secuencial, si bien también pueden darse de forma concomitante si se estima la necesidad de hacerlo para obtener una respuesta más rápida. Los pacientes pueden recibir antraciclinas y/o taxanos de nuevo, aunque hayan recibido anteriormente en un entorno (neo)adyuvante, si tras acabar aquel tratamiento permanecieron más de un año sin progresión. Para ser candidatos antraciclinas, precisan además no superar la dosis máxima acumulada y carecer de factores de riesgo que desaconsejen su uso por la cardiotoxicidad. En estos pacientes, las opciones terapéuticas dependerán, por tanto, de haber agotado o no el tratamiento con antraciclinas y taxanos, del tiempo a la recaída y de otros factores, como la presencia de mutaciones en los genes BRCA1/BRCA2. En portadoras de mutaciones BRCA1/2 se considera preferible el uso de quimioterapia basada en platino frente a taxanos; así mismo, los inhibidores de PARP (olaparib<sup>9</sup> y talazoparib<sup>10</sup>) han sido aprobados para el tratamiento de CMTN avanzado con mutaciones de la línea germinal BRCA1/2 en pacientes que han sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano. Por otra parte, las características de la respuesta inmune antitumoral<sup>11</sup> en el CMTN y el desarrollo de estrategias dirigidas frente a ella, ha conducido a la reciente autorización de atezolizumab (en combinación con nab-paclitaxel) y de pembrolizumab (en combinación con quimioterapia) para el tratamiento de pacientes adultos con CMTN localmente avanzado no resecable o metastásico, con expresión tumoral de PD-L1 previamente no tratadas con quimioterapia en enfermedad metastásica<sup>12</sup>. Sin embargo, todos estos tratamientos están restringidos a poblaciones concretas de pacientes con CMTN<sup>13</sup>.

El tratamiento del CMTN metastásico, una vez utilizados taxanos y antraciclinas, con o sin sales de platino, se basa en la secuenciación de líneas posteriores de quimioterapia. Generalmente la primera opción será la capecitabina (si no se ha administrado anteriormente), que se ha convertido en una primera o segunda línea frecuente para enfermedad avanzada dado el tipo de tratamientos sistémicos previos en

adyuvancia/neoadyuvancia. Mientras que en comparación con capecitabina, eribulina no mejoró ni la supervivencia global (SG)<sup>14</sup> ni la libre de progresión (SLP), en líneas posteriores (3ª o superior) sí demostró un beneficio modesto en supervivencia global frente a otras alternativas (vinorelbina, gemcitabina)<sup>15</sup> en estudios en los que se incluyeron todos los subtipos de CM. Los beneficios del tratamiento en la segunda línea son limitados, con SLP en torno a 4 meses y SG en torno a 14 meses para eribulina y capecitabina. A partir de la tercera línea, que es el contexto en el que se sitúa la indicación evaluada en este IPT, el beneficio es aún menor (SLP entre 2 y 4 meses, SG entre 10 y 13 meses), con datos peores para CMTN, que representaba en torno al 20% de las pacientes evaluadas en el ensayo EMBRACE<sup>15</sup>.

Desde hace algo más de una década la búsqueda de fármacos que ejerzan su acción de forma selectiva sobre el tejido neoplásico ha sido una de las líneas prioritarias en el campo del desarrollo de tratamientos oncológicos, y en este campo los anticuerpos conjugados con moléculas quimioterápicas (ADCs) son una alternativa. Administrados por vía intravenosa, los ADCs actúan uniéndose en primer lugar a una proteína diana específica en la célula tumoral mediante el anticuerpo monoclonal. A continuación, la célula internaliza el ADC liberando el fármaco citotóxico intracelularmente<sup>16</sup>. Y esta capacidad de dirigirse de forma selectiva a las células malignas está popularizándose en el desarrollo galénico de los antineoplásicos. Hasta la fecha disponemos de dos ADCs para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ (aunque existen varios en su fase clínica de desarrollo)<sup>17</sup>: trastuzumab emtansina<sup>18</sup> y trastuzumab deruxtecan<sup>19</sup>.

En el presente IPT analizaremos la eficacia y seguridad de un tercer ADC para el tratamiento del CMTNm, sacituzumab govitecán.

## SACITUZUMAB GOVITECÁN (TRODELVY®)

El presente informe analiza la indicación de sacituzumab govitecán en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (CMNm) irreseccable o metastásico que hayan recibido dos o más terapias sistémicas previas, incluyendo al menos una de ellas para la enfermedad avanzada.

Se encuentra comercializado en un vial de polvo que contiene 200 mg de sacituzumab govitecán. Después de la reconstitución del mismo, 1 ml de solución resultante contiene 10 mg de sacituzumab govitecán.

Sacituzumab govitecán es un anticuerpo conjugado, mediante un enlace hidrolizable, con diversas moléculas de SN-38. Es decir, se trata de un fármaco constituido por 3 componentes:

1.- El anticuerpo monoclonal humanizado, hRS7 IgG1κ, que se une a Trop-2, un transductor de señales de calcio transmembrana que está sobre-expresado en muchos cánceres epiteliales, incluido el cáncer de mama triple negativo (TNBC).

2.- El agente derivado de la camptotecina, SN-38, un inhibidor de la topoisomerasa I.

3.- Un enlazador hidrolizable, con la designación de la empresa como CL2A, que une el anticuerpo monoclonal humanizado al SN-38.

La dosis recomendada de sacituzumab govitecán es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez a la semana el día 1 y el día 8 de ciclos de tratamiento de 21 días. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Antes de cada administración de sacituzumab govitecán, se recomienda tratamiento para prevenir las reacciones relacionadas con la perfusión y las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ).

## Farmacología

Sacituzumab govitecán es un conjugado entre un anticuerpo, que actúa como guía hacia las células que expresan un receptor determinado, y una molécula activa con acción antineoplásica. Concretamente este conjugado se une a las células cancerosas que expresan Trop 2 y se internaliza con la posterior liberación de SN-38 (molécula activa, metabolito del irinotecán) de un enlazador hidrolizable.

El aumento de la expresión del antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto (Trop-2), un transductor transmembranal de señales de calcio identificado en más del 85% e los tumores epiteliales (incluido el CMTN), conduce al crecimiento de las células tumorales<sup>20</sup>.

El SN-38 inhibe la acción de la topoisomerasa I e impide que las roturas de cadena simple del ADN inducidas por la topoisomerasa I se ligan de nuevo<sup>21</sup>. El daño resultante en el ADN conduce a la apoptosis y la muerte celular. El SN-38 no es liberado únicamente intracelularmente, sino que también se produce de manera extracelular en el microambiente del tumor<sup>22</sup>, permitiéndose su acción en las células colindantes Trop-2 negativas<sup>23</sup>. De esta forma se logra una mayor concentración de quimioterapia local sobre el tumor y reducir los efectos tóxicos sobre el resto de tejidos. El SN-38 sufre una metabolización mediante glucuronización mediada por la acción de la enzima uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT1A1), que aumenta su solubilidad y eliminación. Por tanto, una actividad reducida de esta enzima predispone a una mayor toxicidad al reducirse la capacidad de eliminación del fármaco. Es conocido que algunas variantes en el gen UGT1A1, como la UGT1A1\*28, dan lugar a una actividad enzimática disminuida de la UGT1A1. Así, las personas homocigotas en el alelo UGT1A1\*28 tienen un mayor riesgo de presentar reacciones adversas a sacituzumab govitecán. Se trata de una mutación frecuente que afecta aproximadamente al 20 % de la población de raza negra, el 10 % de la población de raza blanca y el 2 % de la población de Asia oriental en forma homocigota<sup>24</sup>. En principio, no es necesario un cribado genético del sobre UGT1A1 previo a la administración y hasta la fecha las

recomendaciones de ajustes de dosis derivadas de la toxicidad indicadas en la ficha técnica del fármaco no discriminan por genotipo del paciente. Sin embargo, conocer si un paciente tiene una capacidad de glucuronización disminuida podría ayudar a realizar un seguimiento más estrecho. Se debe evitar, en lo posible, la administración concomitante de sacituzumab govitecán con inhibidores de la UGT1A1 que pueden aumentar la incidencia de reacciones adversas debido al posible aumento de la exposición sistémica a SN-38.

La vida media de sacituzumab govitecán es aproximadamente 11-14 horas, mientras que la vida media del anticuerpo es aproximadamente 103-114 horas<sup>25</sup>. Sacituzumab govitecán tiene un volumen de distribución medio de 0,045 L/kg con una tasa de eliminación de 0,002 L/kg por hora. La eliminación renal contribuye mínimamente a la excreción de SN-38, y actualmente no hay datos sobre la eliminación de sacituzumab govitecán en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave (definida como un aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  mL/minuto)<sup>26</sup>.

### Eficacia

Los datos de eficacia de sacituzumab govitecán para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo metastásico (CMTNm) que han recibido al menos dos tratamientos previos provienen del ensayo clínico fase III ASCENT (IMMU 132-05)<sup>27</sup>. Se trata de un estudio que fue cerrado prematuramente, en marzo de 2020, por los resultados favorables aportados.

El ensayo ASCENT es un estudio multicéntrico, aleatorizado(1:1) y abierto, en el que se compara el tratamiento con sacituzumab govitecán frente a los agentes solos de quimioterapia (capecitabina, gemcitabina, vinorelbina y eribulina) en forma de supervivencia libre de progresión (SLP) revisada de forma independiente, en pacientes con ECOG 0-1 y con CMTN localmente avanzado o metastásico, previamente tratadas con al menos 2 regímenes de quimioterapia sistémica para la enfermedad irrecesable, localmente avanzada o metastásica y sin metástasis cerebral al inicio. El estudio se diseñó para encontrar una diferencia de al menos 1,5 meses de SLP entre los grupos de tratamiento, tomando como referencia una mediana de SLP de 3 meses en el grupo control y un HR de 0,677 a favor de sacituzumab govitecán. De forma análoga, para la SG, como objetivo secundario, se diseñó el estudio para encontrar una diferencia de 5 meses de mediana de SG, con 10 meses para el grupo control y 15 meses para sacituzumab govitecán. Como objetivos secundarios, se analizaron la supervivencia global (SG) en la población sin metástasis cerebrales, SLP en la población por intención de tratar (ITT) y SG en la población ITT, con un diseño estadístico jerarquizado y dependiente de la significación del objetivo primario. Otros objetivos secundarios fueron la ratio de respuestas objetivas (ORR), duración de la respuesta (DOR), tiempo hasta inicio de la respuesta (TTR), calidad de vida y la seguridad del tratamiento.

De los criterios de inclusión es destacable que en el recuento de líneas de quimioterapia previa para enfermedad avanzada (que debían ser al menos 2), la consideración de un régimen administrado en adyuvancia o neoadyuvancia tenía como condición adicional que este hubiera finalizado menos de 12 meses antes de la recaída. Así mismo, los tratamientos previos debían incluir obligadamente un taxano. El estudio permitía la inclusión de un máximo de un 15% de pacientes con metástasis cerebrales estables al menos 4 semanas (previamente tratadas, sin progresión y sin anticomiciales o esteroides a dosis altas en las últimas dos semanas), si bien esta subpoblación se excluyó del análisis primario de SLP. Se excluyó del estudio a pacientes con diagnóstico previo de síndrome de Gilbert, aunque el genotipado para UGT1A1 no era criterio de inclusión y se realizó posteriormente.

En el estudio fueron incluidos un total de 529 pacientes, de los que 267 recibieron sacituzumab govitecán y 262 quimioterapia seleccionada por su médico responsable. Sin embargo, 61 pacientes (11,5%) cumplieron los criterios de inclusión de metástasis cerebrales inactivas, por lo que la población final incluida en el análisis primario fue de 235 y 233 (total 468), respectivamente, que no mostraron metástasis cerebrales. Las características de los pacientes quedan reflejadas en la Tabla 1. Es relevante indicar que la mediana de líneas de tratamiento previas para enfermedad avanzada fue de 3, y con un 69% de pacientes que recibieron el tratamiento en 3ª o 4ª línea. El número de líneas para enfermedad avanzada debe ser distinguido del número de tratamientos sistémicos previos: debido a la administración de tratamientos en adyuvancia (60%) o neoadyuvancia (46%), la mediana de tratamientos sistémicos previos fue de 4 (el 53,9% de las pacientes recibió el fármaco como su 5º tratamiento sistémico). Todas las pacientes habían recibido taxanos, el 82% antraciclina y en torno al 65% carboplatino y capecitabina. Un porcentaje relevante de pacientes (27%) había recibido inhibidores de PD-1 o PD-L1 y el porcentaje de pacientes con mutaciones de BRCA1/2 (7%) similar al de pacientes previamente tratadas con inhibidores de PARP (7-8%), aunque el dato exacto de cuantas pacientes con mutaciones de BRCA1/2 habían recibido iPARP no se recoge en la publicación. Fueron excluidas las pacientes con ECOG mayor de 1, así como aquellos con una expectativa de vida inferior a 3 meses.

Con respecto a los comparadores en el brazo control de tratamiento decidido por el médico responsable, la mayoría de pacientes (n=122) recibieron eribulina, con un menor número de pacientes tratadas con capecitabina (n=28), gemcitabina (n=31) o vinorelbina (n=43). Hubo un desequilibrio en el porcentaje de retiradas del estudio, con 32 pacientes asignados al brazo control que no llegaron a recibir el tratamiento o retiraron el consentimiento.

**Tabla 1. Características de los pacientes, sin afectación del SNC, incluidos en el estudio ASCENT**

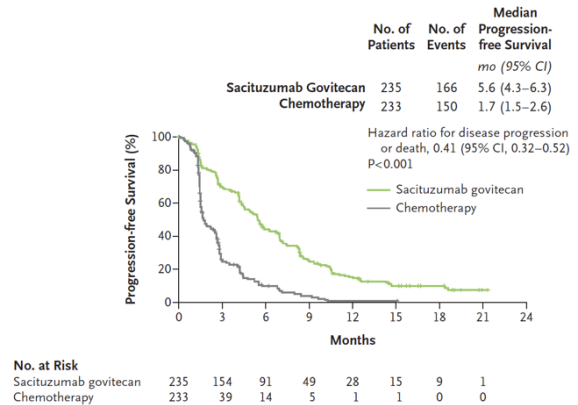
**Table 1. Baseline Characteristics and Previous Treatment of Patients without Brain Metastases.\***

Characteristic	Sacituzumab Govitecan (N=235)	Chemotherapy (N=233)†
Sex — no. (%)		
Female	233 (99)	233 (100)
Male	2 (1)	0
Median age (range) — yr	54 (29–82)	53 (27–81)
Race or ethnic group — no. (%)‡		
White	188 (80)	181 (78)
Black	28 (12)	28 (12)
Asian	9 (4)	9 (4)
Other or not specified	10 (4)	15 (6)
ECOG performance-status score at screening — no. (%)§		
0	108 (46)	98 (42)
1	127 (54)	135 (58)
Germline BRCA1 or BRCA2 mutation status — no. (%)¶		
Negative	133 (57)	125 (54)
Positive	16 (7)	18 (8)
Triple-negative breast cancer at initial diagnosis — no. (%)		
Yes	165 (70)	157 (67)
No**	70 (30)	76 (33)
Median time from diagnosis of metastatic disease to enrollment (range) — mo††	15.8 (0–202.9)	15.2 (0–140.1)
Major tumor locations — no. (%)‡‡		
Lung	108 (46)	97 (42)
Liver	98 (42)	101 (43)
Axillary lymph nodes	57 (24)	73 (31)
Bone§§	48 (20)	55 (24)
Median no. of previous anticancer regimens (range) ¶¶	3 (1–16)	3 (1–12)
Previous chemotherapy regimens — no. (%)		
2 or 3	166 (71)	164 (70)
>3	69 (29)	69 (30)
Previous chemotherapy drugs — no. (%)		
Taxanes	235 (100)	233 (100)
Anthracyclines	191 (81)	193 (83)
Cyclophosphamide	192 (82)	192 (82)
Carboplatin	147 (63)	160 (69)
Capecitabine	147 (63)	159 (68)
Previous use of PARP inhibitors — no. (%)	17 (7)	18 (8)
Previous use of PD-1 or PD-L1 inhibitors — no. (%)	67 (29)	60 (26)

Nota: el número de líneas previas (*previous anticancer regimens*), marcado como ¶¶, corresponde en esta tabla a líneas para enfermedad avanzada (que incluyen tratamientos sistémicos previos adyuvantes-neoadyuvantes solo en caso de que la recaída sea anterior a 12 meses).

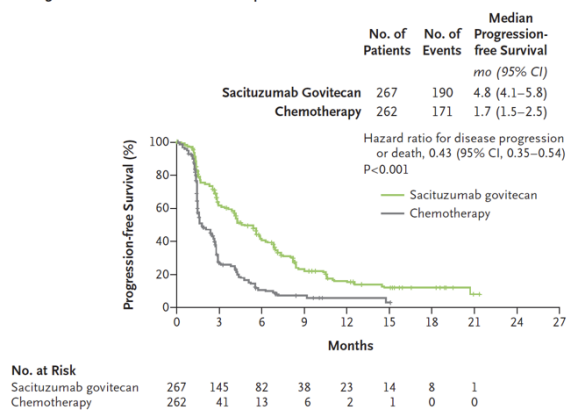
La eficacia, en forma de SLP, para esta población sin afectación cerebral, con una mediana de seguimiento de 17.7 meses (28,1-5,8) fue de 5,6 meses (IC 95%: 4,3-6,3) para el brazo del sacituzumab y de 1,7 (1,5-2,6) para el de quimioterapia (HR=0,41 (0,32-0,52. p< 0.001). Figura 1.

**Figura 1: Curva Kaplan-Meier para la SLP de los pacientes sin afectación en sistema nervioso central, estudio ASCENT**



En la población completa, por intención de tratar, los resultados de SLP fueron de 4,8 meses (IC 95%: 4,1-5,8) para el brazo del sacituzumab y de 1,7 (1,5-2,5) para el de quimioterapia (HR=0,43 (0,35-0,54. p< 0,001).

**Figura 2: Curva Kaplan-Meier para la SLP en la población global, estudio ASCENT**



La diferencia en SLP se mantuvo en los diferentes grupos analizados, con resultados consistentes independientemente de la edad, el tratamiento previo (número de líneas, inmunoterapia, inhibidores de PARP), el diagnóstico de TNBC (inicial o en la recaída) o la afectación hepática (tabla 2).

**Tabla 2. Análisis de SLP en subgrupos en el estudio ASCENT**

Subgroup	No. of Patients	Progression-free Survival		Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
		Sacituzumab govitecán	Chemotherapy mp (95% CI)	
All patients	468	5.6 (4.3-6.3)	1.7 (1.5-2.6)	0.41 (0.32-0.52)
Age				
<65 yr	378	4.6 (3.7-5.7)	1.7 (1.5-2.5)	0.46 (0.35-0.59)
≥65 yr	90	7.1 (5.8-8.5)	2.4 (1.4-2.9)	0.22 (0.12-0.40)
Race				
White	369	5.7 (4.3-6.8)	1.7 (1.5-2.6)	0.39 (0.30-0.51)
Black	56	5.4 (2.8-7.4)	2.2 (1.5-2.9)	0.45 (0.24-0.86)
Asian	18	NE (1.3-NE)	1.5 (1.2-NE)	0.40 (0.08-2.08)
Previous therapies				
2 or 3	330	5.8 (4.2-7.1)	1.6 (1.5-2.5)	0.39 (0.29-0.52)
>3	138	5.6 (3.0-6.5)	2.5 (1.5-2.8)	0.48 (0.32-0.72)
Geographic region				
North America	298	4.9 (4.0-6.3)	2.0 (1.5-2.6)	0.44 (0.33-0.60)
Rest of the world	170	5.9 (4.2-6.9)	1.6 (1.4-2.7)	0.36 (0.24-0.53)
Previous use of PD-1 or PD-L1 inhibitors				
Yes	127	4.2 (3.2-5.6)	1.6 (1.4-2.3)	0.37 (0.24-0.57)
No	341	6.2 (4.9-7.1)	2.1 (1.5-2.7)	0.42 (0.32-0.56)
Liver metastasis				
Yes	199	4.2 (2.8-5.8)	1.5 (1.4-2.4)	0.48 (0.34-0.67)
No	269	6.8 (4.6-8.0)	2.3 (1.6-2.7)	0.36 (0.26-0.50)
Initial diagnosis of TNBC				
Yes	322	5.7 (4.3-6.9)	1.6 (1.5-2.4)	0.38 (0.29-0.51)
No	146	4.6 (3.7-6.9)	2.3 (1.5-2.8)	0.48 (0.32-0.72)

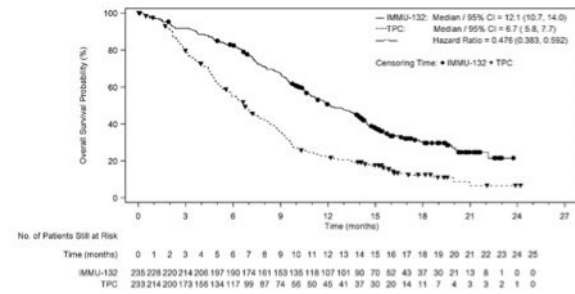
En cuanto a la supervivencia global (objetivo secundario) esta fue (Figura 3):

Población sin afectación cerebral: 12,1 vs 6,7 meses (HR. = 0,47 (0,38-0,59))

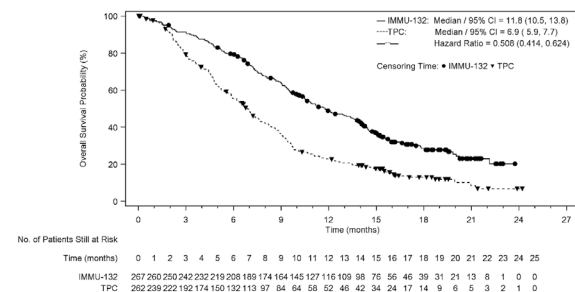
Población total: 11,8 vs 6,9 meses (HR. = 0,51 (0,41-0,62))

**Figura 1: Curva Kaplan-Meier para la SG de los pacientes sin afectación cerebral (A) y población global (B), estudio ASCENT**

A)



B)



Las tasas de respuesta objetiva fueron de un 34,9% vs 4,7 (odds ratio (10,9 (5,6-21,1) (p<0,0001) en el grupo de

sacituzumab y quimioterapia respectivamente, en el grupo de pacientes sin afectación cerebral y una duración de la respuesta mediana de 6,3 vs 3,6 meses. Para la población global la ORR fue de un 31,1% vs 4,2 (odds ratio (10,9 (5,7-21,4) (p<0,0001) respectivamente con una duración de la respuesta de 6,3 vs 3,6 meses.

La calidad de vida de los pacientes fue analizada mediante el cuestionario EORTC-QLQ-C30 y el sacituzumab govitecán mostró ser no inferior al brazo de quimioterapia en todos los dominios del EORTC QLQ-C30, con la excepción de las náuseas/vómitos y la diarrea. Los datos completos de calidad de vida están pendientes de publicación.

El análisis exploratorio de la eficacia sobre los pacientes con metástasis cerebrales al inicio o previas (n=61) indicó que no hay diferencias significativas en la SLP entre ambos grupos con medianas de 2,8 vs 1,6 meses (HR = 0,68 (IC 95% 0,38-1,23)). La SG no mostró diferencias 6,8 vs 7,5 meses (HR = 0,95 (IC 95% 0,52-1,72)). Un análisis más detallado de estas pacientes considerando los criterios de asignación a este grupo (historia previa de metástasis cerebrales) muestra que solo 32 de ellas presentaban enfermedad cerebral en el momento de la inclusión en el ensayo; en ese subgrupo la SLP fue de 3,2 vs 1,6 meses (HR = 0,59, con IC 95% 0,27-1,30) de nuevo sin diferencias en la SG (8,0 vs 7,5 meses).

En relación con la expresión del receptor trop-2 y su carácter predictivo de respuesta las evidencias eran limitadas al inicio del desarrollo del fármaco y únicamente el 60,1% de la población incluida en el estudio disponía de información sobre esta expresión. En el análisis retrospectivo de la población del estudio sobre la que se disponía de esta expresión, se observan resultados compatibles con una eficacia de sacituzumab inferior en aquellos pacientes con baja expresión de trop-2 comparada con los pacientes con alta expresión de trop-2. A pesar de ello, en pacientes con baja expresión, parece mantenerse la eficacia en SLP como SG frente al brazo comparador. En concreto, la SG mostró un HR de 0,342 (IC95 0,232-0,504) en las pacientes con Trop-2 por encima de la mediana, y 0,637 (IC95 0,427-0,950) en las que presentaban menor expresión (ver tabla 3).

**Tabla 3. Análisis de SG por subgrupos según el marcador Trop-2 (población evaluable para Trop-2 sin metástasis cerebrales).<sup>28</sup>**

OS Analysis	N	HR (95% CI)
<b>H-score Quartiles</b>		
Q1 [0,125]	73	0.708 (0.415, 1.206)
Q2 [130,220]	72	0.504 (0.277, 0.917)
Q3 [220,275]	73	0.343 (0.196, 0.599)
Q4 [280,300]	72	0.374 (0.215, 0.652)
<b>H-score Median</b>		
Low	141	0.637 (0.427, 0.950)
High	149	0.342 (0.232, 0.504)
<b>Percent Membrane Cells I2+I3</b>		
Q1 [0,40]	73	0.668 (0.392, 1.140)
Q2 [40,80]	72	0.514 (0.282, 0.935)
Q3 [80,95]	73	0.312 (0.176, 0.553)
Q4 [100,100]	72	0.403 (0.234, 0.694)

BM = brain metastasis; HR = hazard ratio; I2 = moderate staining; I3 = intense staining; N = number of participants; Q1 = first quartile; Q2 = second quartile; Q3 = third quartile; Q4 = fourth quartile; IRC = independent review committee; OS = overall survival; Trop-2 = trophoblast cell surface antigen 2  
Cox model was performed by including treatment (sacituzumab govitecán, treatment of physician's choice) as the only predictor for each Trop-2 subgroup separately.

## Seguridad

El análisis de la seguridad se ha realizado sobre una población formada por las 482 pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento (258 en el grupo de sacituzumab govitecán y 224 en el grupo de quimioterapia).

**Tabla 4. Reacciones adversas**

Reacciones adversas de cualquier grado	Sacituzumab govitecan	Control N=224	Diferencia (IC95%)			NNH (IC95%)		
Neutropenia	63%	43%	20%	12%	28%	5	4	8
Diarrea	59%	12%	47%	40%	55%	2	2	3
Náuseas	57%	26%	31%	23%	39%	3	3	4
Alopecia	46%	16%	30%	23%	38%	3	3	4
Fatiga	45%	30%	14%	7%	22%	7	5	15
Anemia	34%	24%	10%	4%	17%	10	6	27
Reacciones adversas grado 3 o superior	Sacituzumab govitecan	Control N=224	Diferencia (IC95%)			NNH (IC95%)		
Neutropenia	51%	15%	36%	29%	44%	3	2	3
Leucopenia	10%	5%	5%	1%	9%	21	12	125
Diarrea	10%	0%	10%	6%	14%	10	7	16
Anemia	8%	5%	3%	-1%	6%	No aplica		
Neutropenia febril	6%	2%	4%	1%	7%	28	15	166

En el grupo de sacituzumab govitecán, los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que incluían erupción cutánea de cualquier grado (en 22 pacientes (en 22 pacientes [9%] en total; 1 paciente con un evento de grado 3) y en el grupo de quimioterapia esta sucedió en el 1% de los pacientes.

La neutropenia grado 3 o superior fue la reacción adversa grave con mayor diferencia respecto al grupo control, con un NNH=3 (IC95% 2 a 3). De hecho, el 49% de los pacientes tratados con sacituzumab govitecán recibieron apoyo concomitante del factor de crecimiento frente al 23% con quimioterapia govitecán y al 23% de los tratados con quimioterapia.

Diarrea, náuseas y alopecia de cualquier grado fueron reacciones adversas muy frecuentemente asociadas a sacituzumab govitecán, con valores de NNH por debajo de 5. La diarrea fue uno de los eventos más comunes y hasta un 10% de los pacientes la mostraron de grado 3 o superior en el grupo de sacituzumab frente a menos de un 1% en los pacientes con quimioterapia.

Las reducciones de dosis debidas a acontecimientos adversos se produjeron con una frecuencia similar en los dos grupos (22% de los pacientes que recibieron sacituzumab govitecán y 26% de los que recibieron quimioterapia).

Los acontecimientos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron infrecuentes y se produjeron en 12 pacientes (5%) en cada grupo. Un total de 3 pacientes tratados con sacituzumab govitecán y 3 tratados con quimioterapia fallecieron debido a acontecimientos adversos (en el grupo de sacituzumab govitecán, por insuficiencia respiratoria [2 pacientes] y neumonía postobstructiva [1 paciente]; en el grupo de quimioterapia, por sepsis neutropénica, sepsis y deterioro general de la salud física relacionado con la enfermedad progresiva [1

paciente cada uno]). Ninguna de las muertes en el grupo de sacituzumab govitecán se consideró relacionada con el tratamiento, mientras que una muerte en el grupo de quimioterapia se consideró relacionada con el tratamiento

## Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1<sup>29</sup> aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, por el diseño del estudio, sería aplicable el formulario 2b, dado que la variable principal fue la SLP, donde la ganancia de mediana de SLP es de 3,1 meses y con un HR de 0,43 daría una puntuación de 3. Pese a haberse encontrado un incremento de toxicidad para sacituzumab govitecán, tanto de cualquier grado, como para las reacciones adversas grado 3, el formulario ESMO detalla reacciones adversas diferentes a aquellas en las que sacituzumab govitecán ha mostrado un perfil desfavorable, lo que no permite hacer una transferencia de estos resultados a la valoración de relevancia clínica. Por otra parte, y dado que el estudio incorporaba la SG como variable secundaria, y se encuentra una mejora, se aplicaría el formulario 2a donde la ganancia de mediana de SG 4,9 meses con un HR de 0,51, de acuerdo con la *scorecard* de ESMO para este fármaco el nivel de beneficio clínico estimado es de 4 puntos<sup>30</sup>.

## DISCUSIÓN

La indicación de sacituzumab govitecán en el tratamiento del CMTN metastásico o irreseccable que, al menos, hubiesen recibido dos tratamientos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada se apoya en los resultados mostrados por el estudio ASCENT (IMMU 132-05), un ensayo fase 3, aleatorizado abierto que compara la eficacia del sacituzumab govitecán frente a agentes quimioterápicos en monoterapia.

En este estudio han sido incluidos un total de 529 pacientes (1:1) (267 recibieron sacituzumab govitecán y 262 quimioterapia). Dado que en el momento del estudio existían dudas acerca de la capacidad de sacituzumab govitecán para atravesar la barrera hematoencefálica, el análisis principal de eficacia y seguridad se realizó sobre la población de pacientes libres de afectación cerebral, siendo, en este caso, una población, de pacientes libres de metástasis cerebrales, 468 (235 tratadas con sacituzumab govitecán y 233 con quimioterapia). Este análisis de eficacia fue planificado desde el inicio sobre esta población, si bien se permitió la inclusión de un máximo del 15% de pacientes con metástasis en el SNC. El objetivo principal del estudio ASCENT ha sido analizar la mejora en forma de SLP y como objetivos secundarios ha tenido el análisis comparado de la SG y las tasas de respuestas objetivas, así como la calidad de vida.

Sobre la población sin metástasis cerebrales, la SLP fue mejorada en el brazo de tratamiento con sacituzumab govitecán, con un HR de 0,4 (0,32-0,52.  $p < 0,001$ ), de 1,7 a 5,6 meses. El aumento de SLP se mantuvo en todos los

subgrupos de pacientes analizados. Lo mismo sucedió con el resto de objetivos secundarios como la SG que aumentó de 6,7 a 12,1 meses (HR de 0,47 (0,38-0,59)). Las tasas de respuesta también fueron mejoradas con el sacituzumab govitecán alcanzando un valor de 34,9% frente al 4,7% que se alcanza con la quimioterapia (odds ratio (10,9 (5,6-21,1) ( $p < 0,0001$ )) y un aumento en la duración de la respuesta de 3,6 a 6,3 meses.

La población incluida en el estudio ASCENT corresponde a pacientes con buena situación funcional (ECOG 0-1) tratadas de acuerdo a estándares actuales, incluyendo la administración previa de taxanos en todos los casos, de antraciclina en el 85%, con un uso relevante de fármacos recientemente introducidos (inhibidores de PD-1 y PD-L1) y con aproximadamente dos tercios de las pacientes tratadas previamente con platino y capecitabina. La restricción de la consideración de la línea adyuvante/neoadyuvante como tratamiento previo a las recaídas con un intervalo inferior al año es compatible con un entorno real de al menos 3ª línea, con un 30% de pacientes en 4ª o posteriores líneas. Con respecto a estudios previos, es una población pronósticamente más desfavorable que la incluida en los estudios fase III de eribulina (el tratamiento más frecuente del brazo control), en la que el número de líneas previas era menor (60% vs 71% 2-3 líneas) y había en torno a un 15-20% de pacientes con solo una línea previa. Teniendo en cuenta esa diferencia, los datos de supervivencia para las pacientes con CMTN metastásico ( $n=428$ ) en esos estudios (SLP 2,6-2,8 meses; SG 8,1-12,4 meses) son comparables a los del brazo control en el estudio ASCENT, especialmente si se considera solo la población del estudio EMBRACE, más pre-tratada (SG 7-9,5 meses). El comparador del estudio puede considerarse adecuado y el uso mayoritario de eribulina en el brazo control refleja la práctica clínica habitual. Si bien el diseño del estudio no permite establecer diferencias en el beneficio dependiendo del fármaco elegido por el médico responsable, que además puede responder a otros condicionantes de la paciente o el tratamiento anterior. Sobre lo adecuado del tratamiento comparador cabría hacer alguna consideración. La no inclusión de carboplatino (que no habían recibido un 31% de las pacientes), con una eficacia considerada similar a la de los taxanos, como una opción en el brazo comparador puede haber favorecido a la rama experimental, si bien un porcentaje mayor de pacientes (69% vs 63%) lo había recibido previamente en la rama control y su uso suele considerarse en líneas más precoces de tratamiento. Del mismo modo, si bien capecitabina fue una de las opciones de tratamiento, y el 63% la había recibido previamente, sólo un 15,3% de las pacientes la recibió, lo que nos deja a algo más de un 21% de las pacientes sin haber recibido capecitabina hasta este momento, aún siendo candidatas a tratamiento.

Con respecto al desarrollo del estudio, fue en general adecuado, si bien la diferencia en retiradas puede haber ido en contra del brazo control (26 pacientes no llegaron a recibir la quimioterapia decidida por su médico). Un análisis de sensibilidad mostró que los resultados podían ser considerados robustos para la SG, la SLP y la ORR<sup>28</sup>.

Es de especial relevancia el análisis de subgrupos respecto a las pacientes con enfermedad metastásica cerebral. Aunque no formaban parte de la población objeto del análisis principal, su inclusión estaba permitida siempre que estas estuviesen adecuadamente pre-tratadas, aceptando como tal una estabilidad de al menos 4 semanas, que no estuviesen en tratamiento con altas dosis de corticosteroides ( $>20$  mg de prednisona) ni con medicación anticonvulsiva. Aparentemente, y como parte de un análisis de subgrupos preespecificado, el resultado obtenido informaría de una ineficacia en este subgrupo de pacientes, con un HR 0,95 (IC95% 0,52 a 1,72) en comparación con una reducción de la mortalidad en el subgrupo de pacientes sin metástasis cerebrales, con un HR 0,48 (IC95% 0,39 a 0,59). Si bien este resultado podría presentar interacción estadística, sólo el 11,5% ( $n=61$ ) de las pacientes presentaron metástasis cerebrales, lo que limita la aplicabilidad del análisis. Además, 26 de ellas no cumplieron los criterios de afectación estable. En cuanto a la plausibilidad biológica, el posible menor acceso del fármaco al SNC no parece razón suficiente para justificar una ausencia de eficacia sobre el global de la enfermedad, pero la exclusión del grupo de pacientes con enfermedad cerebral del objetivo primario podría indicar que se consideró un grupo diferenciado. A pesar de ello, el escaso tamaño no permite dar validez a este análisis de subgrupos. Tal y como concluye la EMA en su informe, a pesar de las incertidumbres sobre el efecto del tratamiento en las metástasis cerebrales, el beneficio de sacituzumab govitecán sobre las metástasis a distancia puede ser clínicamente relevante para pacientes con metástasis cerebral estables, considerándose como una opción de tratamiento válida también en esta población. Teniendo en cuenta que no existe un deterioro en este grupo, de peor pronóstico, que en un contexto de enfermedad estable cerebral el control de la enfermedad extra-cerebral es relevante y que esta población sí estaba incluida en los análisis planificados de la población por intención de tratar en la que se ha demostrado beneficio en SLP y SG, no parece estar justificada la exclusión de este grupo de la indicación, si bien debería asegurarse que las pacientes cumplen los criterios de estabilidad de la enfermedad cerebral establecidos en el estudio.

Un aspecto importante a analizar y que se debe tener en cuenta para futuros estudios, es la expresión de Trop-2 en el tejido neoplásico. Es conocido que aproximadamente el 20% de las pacientes con CMTN no sobre-expresan este marcador. Sobre este aspecto y de forma exploratoria se ha observado, según las pacientes incluidas en el estudio ASCENT, que la sobre-expresión de Trop-2 puede comportarse como un factor predictivo de respuesta. Pero estos datos han de confirmarse en estudios diseñados para tal fin, ya que en el estudio ASCENT desconocía el estado de expresión en el 40% de las pacientes (no era obligatorio la recogida de biopsias tumorales de referencia) y en aquellas de las que se disponía, se realizó un estudio de forma retrospectiva.

El tratamiento con sacituzumab govitecán no empeoró la calidad de vida de las pacientes tratadas, en comparación con la quimioterapia, salvo en lo relacionado con las

nauseas/vómitos y la diarrea, por lo que son aspectos que deberán vigilarse durante el tratamiento de las pacientes.

En cuanto a la toxicidad de fármaco, es importante recordar que se trata de un anticuerpo conjugado con SN-38, que es el metabolito activo del irinotecán, por lo que comparte una toxicidad similar a este, a pesar de que, efectivamente, que el SN-38 sea guiado por el anticuerpo a la región de crecimiento neoplásico permite concentrarlo en esta zona, también existe una liberación sistémica. Incluso se ha descrito que una dosis de sacituzumab govitecán provoca concentraciones de SN-38 superiores a las que se obtienen con una dosis de 350 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán.

Las reacciones adversas, de cualquier grado, fueron más frecuentes en las pacientes tratadas con sacituzumab govitecán (98% vs 86%) así como las de grado 3 (45% y 19% en el grupo de sacituzumab y grado 4 (32% y 15% en las de la quimioterapia) superiores.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron: neutropenia (63% vs 43%), diarrea (59% vs 12%), náuseas (57% vs 26%), alopecia (46% vs 16%), fatiga (45% vs 30%), y anemia (34% vs 24%) comparando sacituzumab govitecán frente a quimioterapia.

Aunque hay una mayor incidencia de EA en las pacientes tratadas con el sacituzumab el porcentaje de pacientes que requirió una reducción de dosis fue similar, de un 22% frente a las 26% de las que recibieron quimioterapia. Y en cuanto a la interrupción del tratamiento por toxicidad fue de un 5% en ambos grupos de tratamiento.

Teniendo en cuenta los datos de eficacia y de toxicidad del estudio ASCENT, sacituzumab-govitecán presenta, en la indicación evaluada, un beneficio clínico (4) elevada magnitud de acuerdo a la escala ESMO MCBS 1.1 en un contexto de enfermedad de curso agresivo y de mal pronóstico, que generalmente afecta a pacientes más jóvenes que otros subgrupos de cáncer de mama. No se dispone de evaluación del fármaco por parte del NICE (prevista para junio-2022). La agencia reguladora francesa (HAS) ha indicado el acceso acelerado al fármaco en las mismas condiciones de la indicación aprobada<sup>31</sup>. Sacituzumab-govitecán ha sido también incluido en la guía de práctica clínica de ESMO de 2021 como opción preferida en segunda y tercera línea tras progresión a antraciclina y taxanos en pacientes con CMTN metastásico PDL1- y gBRCA no mutado, antes de capecitabina, eribulina o vinorelbina. De acuerdo a la misma guía de práctica clínica, se considera también la opción preferida de segunda línea en pacientes PD-L1+ tras quimio-inmunoterapia y en pacientes con mutaciones de gBRCA1/2 tras progresión a quimioterapia con platino o iPARP.

Por último, otro de los aspectos a debatir, y que posiblemente podamos tener respuesta en no mucho tiempo, es la seguridad del sacituzumab govitecán y el genotipo de UGT1A1. Si bien es cierto que en la actualidad no se recomienda este genotipado en las pacientes tratadas, es conocido que para una correcta eliminación del SN-38 son necesario una glucoronización de este (proceso mediado por la proteína UGT1A1). Aproximadamente el

10% de la población caucásica es portadora, en forma homocigota de la mutación \*28 para este gen, que implica una baja capacidad de glucoronización que podría predisponer a una mayor toxicidad con el tratamiento con sacituzumab govitecán. Analizando los datos del estudio ASCENT junto con el IMMU-132-01 (fase ½ de desarrollo del fármaco) se ha comprobado que una mayor C<sub>max</sub> y AUC del fármaco implica una mayor probabilidad de neutropenia, y además, que en los pacientes con genotipo \*28/\*28 la probabilidad de neutropenia está aumentada (26% neutropenia grado 4). Por lo que aquellos hospitales que dispongan de este genotipado podrían realizarlo y de esta forma disponer de información sobre la probabilidad de una toxicidad aumentada en estas pacientes.

## CONCLUSIÓN

La indicación del sacituzumab govitecán en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico (CMTNm) está basada en los resultados del estudio ASCENT. En un perfil de pacientes sin metástasis cerebrales, y que habían recibido previamente una mediana de 3 líneas previas de tratamiento para enfermedad avanzada, se mostró que frente al uso de monoquimioterapia el fármaco mejoraba la SLP de 1,7 a 5,6 meses (HR 0,40 (0,32-0,52; p< 0,001) y la SG de 6,7 a 12,1 meses (HR de 0,47 (0,38-0,59), lo que supone un beneficio clínico sustancial

Es un fármaco con un perfil de toxicidad característica de quimioterapia, en concreto similar la desarrollada por el irinotecán, donde destacan toxicidades de grado ≥ 3: en forma de neutropenia 51% de las pacientes, en forma de diarrea en el 10% y hasta en un 6% de pacientes con neutropenia febril. Requiere por ello la prevención y manejo adecuado de los efectos secundarios.

Teniendo en cuenta los datos expuestos, el tratamiento con sacituzumab govitecán se considera como opción terapéutica preferente en pacientes con CMTNm con buena situación funcional (ECOG 0-1), que hayan recibido dos o más líneas previas quimioterapia estándar para enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica y que haya incluido taxanos, siempre que los mismos no estén contraindicados. La contabilización del tratamiento adyuvante o neoadyuvante como una línea de tratamiento solo debe hacerse en aquellas pacientes en las que la recaída se haya producido antes del año de finalizado dicho tratamiento.

La evidencia en pacientes con metástasis cerebrales estables es muy reducida. En este grupo existe incertidumbre sobre el beneficio de sacituzumab-govitecán en términos de SLP y/o SG. El tratamiento con sacituzumab-govitecán en pacientes con enfermedad cerebral, solo debería plantearse en aquellas que presentan enfermedad cerebral estable clínica y radiológicamente al menos 4 semanas tras tratamiento (cirugía o radioterapia), si no precisan anticomiciales, y si no precisan corticoides o han permanecido con dosis de corticoides inferiores a 20 mg de prednisona y estables en las últimas dos semanas.



El posicionamiento sobre el posible uso de la expresión de Trop2 como biomarcador para definir la indicación de sacituzumab-govitecán deberá esperar a la publicación de nuevas evidencias, así como el ajuste de dosis en función del genotipo \*28/\*28, si bien se recomienda una especial vigilancia de la toxicidad en este subgrupo de pacientes.

**Posicionamiento del Grupo Coordinador REvalMed SNS:**

El tratamiento con sacituzumab govitecán se considera como opción terapéutica preferente en pacientes con CMTNm con buena situación funcional (ECOG 0-1), que hayan recibido dos o más líneas previas quimioterapia estándar para enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica y que haya incluido taxanos, siempre que los mismos no estén contraindicados. La contabilización del tratamiento adyuvante o neoadyuvante como una línea de tratamiento solo debe hacerse en aquellas pacientes en las que la recaída se haya producido antes del año de finalizado dicho tratamiento. La evidencia en pacientes con metástasis cerebrales estables es muy reducida".

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **TRODELVY**<sup>®</sup> (sacituzumab govitecán) en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irreseccable o metastásico (CMTNm) que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada.*

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

### Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología, Subnodo de Ginecología y Mama

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, la Sociedad Española de Senología y patología Mamaria, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Asociación Española Contra el Cáncer, la Asociación de Pacientes de Cáncer de Mama Metastásico y la Federación Española de Cáncer de Mama han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> International Agency for Research on Cancer (Globocan). Global Cancer Observatory. [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
- <sup>2</sup> Anders CK, Zagar TM, Carey LA. The management of early-stage and metastatic triple-negative breast cancer: A review. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:737–749, viii.
- <sup>3</sup> Lin NU, Claus E, Sohl J et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: High incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008;113:2638–2645.
- <sup>4</sup> Reddy SM, Barcenas CH, Sinha AK, Hsu L, Moulder SL, Tripathy D, et al. Long-term survival outcomes of triple-receptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity. *Br J Cancer*. 2018;118(1):17-23.
- <sup>5</sup> Malmgren JA et al. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 167:579-590. PMID: 29039120.
- <sup>6</sup> Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI cancer Spectr*. 1 de noviembre de 2018;2(4):pky062.
- <sup>7</sup> Chen H et al. Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacy* 2018; 9:909. PMID: 30186165
- <sup>8</sup> Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495.
- <sup>9</sup> Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:523–533.
- <sup>10</sup> Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018; 379:753–763.
- <sup>11</sup> Liu Z, Li M, Jiang Z, Wang X. A Comprehensive Immunologic Portrait of Triple-Negative Breast Cancer. *Transl Oncol*. April 2018;11(2):311-29.
- <sup>12</sup> Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 29 de noviembre de 2018;379(22):2108-21.
- <sup>13</sup> Malhotra MK, Emens LA. The evolving management of metastatic triple negative breast cancer. *Semin Oncol* 2020;47:229–237.
- <sup>14</sup> Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, 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.
- <sup>15</sup> Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, 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 Mar 12;377(9769):914-23.
- <sup>16</sup> Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer. *Lancet* 2019;394:793–804.
- <sup>17</sup> Spring LM, Nakajima E, Hutchinson J, Viscosi E, Blouin G, Weekes C, et al. Sacituzumab Govitecan for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Overview and Management of Potential Toxicities. *Oncologist*. 2021 Oct;26(10):827-834.
- <sup>18</sup> Von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617–628.
- <sup>19</sup> Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:610–621.
- <sup>20</sup> Trerotola M, Cantanelli P, Guerra E et al. Upregulation of Trop-2 quantitatively stimulates human cancer growth. *Oncogene* 2013;32: 222–233.
- <sup>21</sup> Goldenberg DM, Sharkey RM. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2 and incorporating SN-38: A case study of anti-TROP-2 sacituzumab govitecan. *MAbs* 2019;11:987–995.
- <sup>22</sup> Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget*. 2015 Sep 8;6(26):22496-512. doi: 10.18632/oncotarget.4318. Erratum in: *Oncotarget*. 2020 Mar 10;11(10):942. PMID: 26101915; PMCID: PMC4673178.
- <sup>23</sup> Lopez S, Perrone E, Bellone S, Bonazzoli E, Zeybek B, Han C, et al. 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.
- <sup>24</sup> Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association of UGT1A1\*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J*. 2014 Apr;14(2):120-9.

---

doi: 10.1038/tpj.2013.10. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23529007; PMCID: PMC3992871.

<sup>25</sup>Ocean AJ, Starodub AN, Bardia A et al. 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;123:3843– 3854.

<sup>26</sup>TRODELVY. Prescribing information. 2020. Available at [https://trodelvy.com/pdf/Prescribing\\_Information.pdf](https://trodelvy.com/pdf/Prescribing_Information.pdf). Accessed January 15, 2021.

<sup>27</sup>Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al., 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.

<sup>28</sup> EMA. Trodelvy Assessment Report. 14 October 2021. En: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>29</sup>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2021]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>

<sup>30</sup>. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-271-1>

<sup>31</sup> Haute Autorité de Santé. Trodelvy poudre pour solution à diluer pour perfusión. Septiembre 2021. Acceso en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/trodelvy\\_ap\\_aut\\_avisdef\\_ctap5\\_2021-09-06\\_10-58-55\\_480.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/trodelvy_ap_aut_avisdef_ctap5_2021-09-06_10-58-55_480.pdf)