

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-374/V1/07072025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de mirvetuximab soravtansina (Elahere®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos

Fecha de publicación: 07 de julio de 2025

## Índice

|   |    |
|---|----|
| Introducción.....                         | 2  |
| Mirvetuximab soravtansina (Elahere®)..... | 4  |
| Farmacología.....                         | 5  |
| Eficacia.....                             | 6  |
| Seguridad.....                            | 14 |
| Discusión.....                            | 17 |
| Conclusión.....                           | 22 |
| Grupo de expertos.....                    | 24 |
| Anexo.....                                | 25 |
| Referencias.....                          | 29 |



## Introducción

El cáncer de ovario (CO) es la segunda neoplasia ginecológica que presenta mayor letalidad a nivel mundial, después del cáncer de cuello uterino, y es la primera en países desarrollados. La incidencia de CO está aumentando a nivel global, con 324.603 nuevos casos y 206.956 muertes reportadas en todo el mundo en 2022 (1), y una proyección de 450.000 casos para 2040. En la Unión Europea, se estima que el CO causa 26.500 muertes anuales (2), y en España, en 2025 se ha estimado una incidencia de 3.748 nuevos casos y más de 2.193 fallecimientos (3).

Tras los recientes avances en la terapia primaria, incluyendo la adopción de tratamientos de mantenimiento, la tasa de supervivencia relativa a 5 años para el CO ha aumentado ligeramente en la última década, del 44% al 49% (4). De manera similar, la tasa de mortalidad por CO por cada 100.000 personas disminuyó ligeramente (de 4,63 a 4,32) durante el período de 2017 a 2022 (2).

Actualmente, no existe un método de cribado confiable para el CO (5). El CO es a menudo asintomático en las etapas tempranas y, por lo tanto, generalmente se detecta en estadios avanzados, cuando el pronóstico es desfavorable. En las mujeres que experimentan síntomas en las etapas iniciales, el CO a veces se diagnostica erróneamente porque la mayoría de los síntomas son inespecíficos. Estos síntomas pueden coincidir con los de enfermedades gastrointestinales y otras condiciones, lo que puede llevar a tratamientos erróneos durante meses o incluso años. La tasa de supervivencia global (SG) a 5 años en pacientes con CO disminuye del 42% para el estadio IIIA al 32% para el estadio IIIC y al 19% para el estadio IV (6).

Los CO epitelial (COE), primario de peritoneo y de trompas de Falopio no son entidades distintas, sino que representan un espectro de diagnósticos que se originan en el tejido mülleriano. Los carcinomas de trompas de Falopio y peritoneales primarios se incluyen en la clasificación de estadios del CO (7,8) y se consideran parte del COE, con el mismo tratamiento y resultados. Los COE, trompas de Falopio y peritoneo primario se agrupan colectivamente bajo la denominación de COE. El carcinoma seroso de alto grado (CSAG) representa el 70% de los casos de COE (4).

En el CSAG, el análisis mutacional confirma la presencia casi ubicua de mutaciones en TP53 (96%), así como mutaciones frecuentes en BRCA1/2 (germinales y somáticas) en hasta el 30% de los casos. Portar una mutación en el gen BRCA1 se asocia con un riesgo acumulado del 59% de desarrollar CO a los 70 años, mientras que para el BRCA2 este riesgo es del 14,5% (5). El CO afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas, con una mayor incidencia en el rango de edad de 50 a 70 años. La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 63 años, aunque las portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 suelen presentar la enfermedad una década antes, en torno a los 50 años (9). Además de su papel en la patogénesis, estas mutaciones son un factor predictivo de respuesta a los inhibidores de PARP (iPARP), una clase de fármacos que ha mejorado significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG en pacientes con cáncer de ovario (10).

La deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) se puede observar en aproximadamente el 50% de los casos de CSAG debido a la inactivación genética o epigenética de genes de reparación del daño del ADN, incluidos BRCA1/2, ATM, RAD51C y RAD51D. Los cánceres positivos para HRD exhiben inestabilidad genómica manifestada por perfiles anormales del número de copias y miles de mutaciones somáticas. También se observan otras características moleculares, como la amplificación de CCNE1 y alteraciones en el número de copias somáticas, que se correlacionan con la inestabilidad genómica (11-13).

El receptor de folato alfa ( $FR_{\alpha}$ ) tiene una expresión limitada en tejidos normales. Estudios publicados han demostrado una sobreexpresión del  $FR_{\alpha}$  mediante inmunohistoquímica (IHQ) en varios tumores epiteliales, especialmente en los cánceres serosos y endometrioides de ovario y los cánceres serosos y endometrioides de endometrio (14,15). Los resultados de los estudios IMG853-0401 (16) e IMG853-0403 (17) son consistentes con la literatura. Aproximadamente el 40% de los pacientes en la cohorte de expansión de CO resistente al platino del estudio IMG853-0401 presentaron una alta expresión de  $FR_{\alpha}$ .

El tratamiento estándar del CO avanzado incluye la cirugía citorreductora inicial, seguida de quimioterapia basada en platino (carboplatino o cisplatino) y un taxano (paclitaxel o docetaxel). La eliminación completa de la enfermedad macroscópica visible durante la cirugía se asocia con una mejora significativa en la SLP y la SG. En casos en los que no es posible una resección completa, la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo y quimioterapia adyuvante es la estrategia preferida (18).

A pesar de una alta sensibilidad inicial del CO a la quimioterapia basada en platino y taxanos, con una tasa de respuesta del 70% al 80%, la mediana de SLP es de solo 16-18 meses, y las tasas de recaída alcanzan el 62% en general, llegando hasta el 85% en pacientes con enfermedad avanzada y una supervivencia relativa a 5 años de un 50 % aproximadamente (19). La clasificación de la enfermedad recurrente según su sensibilidad al platino, junto con otras características clínicas (tratamiento previo recibido, extensión de la patología) y moleculares (estado BRCA 1/2 y HRD) es fundamental para determinar el pronóstico y las opciones terapéuticas. Si la recaída ocurre durante el tratamiento con platino o en las 4 semanas posteriores, se considera enfermedad platino-refractaria. Si la progresión se produce dentro de los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, se clasifica como enfermedad platino-resistente, mientras que una recurrencia después de 6 meses se define como platino-sensible (20).

La terapia de mantenimiento con inhibidores de la polimerasa de adenosina difosfato ribosa (PARP) se ha incorporado al tratamiento de primera línea para el COE, con múltiples estudios aleatorizados que muestran un beneficio en la SLP sobre el placebo (21-23). Para las pacientes con deficiencia de recombinación homóloga, incluida la mutación BRCA, los resultados han mejorado considerablemente con el uso de inhibidores de PARP como terapia de mantenimiento en primera línea.

Las pacientes con enfermedad recurrente sensible al platino generalmente reciben terapia combinada basada en platino, seguida a menudo por la continuación de bevacizumab o el inicio de terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP, especialmente si son positivas para BRCA y no han recibido un inhibidor de PARP como terapia de mantenimiento en primera línea. Una vez que las pacientes desarrollan cáncer de ovario resistente al platino, su pronóstico es desfavorable. Las terapias disponibles ofrecen resultados positivos limitados, con casi todas las pacientes con cáncer de ovario resistente al platino (PROC) desarrollando enfermedad progresiva y presentando síntomas crecientes, como dolor abdominal debido a ascitis maligna, aumento de la masa tumoral que lleva a obstrucción intestinal, incapacidad para tolerar medicación o alimentarse, y deterioro del estado funcional que impide más

tratamiento anticanceroso. Las opciones no basadas en platino que pueden recomendarse incluyen paclitaxel semanal, doxorubicina liposomal pegilada (PLD), topotecán y bevacizumab.

- Paclitaxel: en PROC (n = 652) una ORR del 22% y una SG media de 9 meses (24). Un estudio posterior de Fase 2 de paclitaxel semanal en pacientes con cáncer de ovario resistente a platino/paclitaxel con un esquema cada 3 semanas mostró respuestas radiográficas en 7 de 51 pacientes (14%) (25).
- Topotecán: en una población de PROC, la ORR fue de con 13,7%, y la SG media fue inferior a 1 año. Es importante destacar que este régimen está asociado con una mielotoxicidad significativa, con neutropenia de grado 4 en el 82% y trombocitopenia de grado 4 en el 30% de las pacientes con CO recurrente. Existe un régimen semanal que se usa con mayor frecuencia, con actividad similar y mejor tolerabilidad (26).
- Doxorubicina liposomal pegilada (PLD): para el subgrupo PROC mostró una SG a 1 año fue del 13,8% con PLD y 9,5% con topotecán (27).
- Bevacizumab: la aprobación para PROC fue en 2014 en combinación con quimioterapia (AURELIA), antes de la aparición de los inhibidores de PARP. AURELIA fue un estudio aleatorizado en pacientes con PROC que habían recibido 1 (60%) o 2 (40%) líneas previas de tratamiento. En este estudio, el brazo de control, compuesto por quimioterapia estándar de un solo agente (paclitaxel, PLD o topotecán), mostró una tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada por el investigador del 11,8% al 13%, una SLP media de 3,4 meses y una SG de 13,3 meses. En el brazo de combinación con bevacizumab, la ORR fue del 27,3% con una SLP media de 6,7 meses y una SG de 16,6 meses (28).

El desarrollo de terapias dirigidas ha transformado el panorama terapéutico del CO en los últimos años. La mayoría de los carcinomas de ovario sobreexpresan el receptor de folato alfa ( $FR\alpha$ ), siendo éste un factor de mal pronóstico que se asocia con peores respuestas a la QT. Mirvetuximab soravtansina es un anticuerpo conjugado que combina un anticuerpo monoclonal dirigido contra el  $FR\alpha$  con un agente citotóxico, el DM4 (soravtansina), que inhibe la polimerización de la tubulina y produce apoptosis celular, aportando una opción específica para pacientes con sobreexpresión del receptor de folato alfa, cubriendo así una necesidad médica no cubierta en una población con opciones terapéuticas limitadas y mal pronóstico. En el presente IPT se analiza mirvetuximab soravtansina (Elahere®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el receptor de folato alfa ( $FR\alpha$ ) y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos

## Mirvetuximab soravtansina (Elahere®) (29)

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

Las pacientes elegibles deben tener un estado tumoral del  $FR\alpha$  definido (metodología PS2+) como  $\geq 75\%$  de células tumorales viables mostrando una tinción de membrana moderada (2+) y/o intensa (3+) mediante IHQ evaluada mediante un producto sanitario para diagnóstico in vitro 2 con marcado CE con ese propósito o una técnica alternativa validada si este no está disponible.

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

- PCIA = Peso corporal ideal (PCI [kg]) + 0,4 × (peso real [kg] – PCI)

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

Se debe realizar un examen oftalmológico que incluya agudeza visual y examen con lámpara de hendidura antes del inicio de mirvetuximab soravtansina y si una paciente presenta cualquier síntoma ocular nuevo o que empeore antes de la siguiente dosis.

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST]  $>$ LSN o bilirrubina total  $>1$  a 1,5 veces el LSN y cualquier AST). Se debe evitar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total  $>1,5$  LSN con cualquier AST).

Las pacientes con potencial reproductivo deben aceptar usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con mirvetuximab soravtansina y durante 7 meses después de la última dosis.

## Farmacología (29)

Mirvetuximab soravtansina es un conjugado anticuerpo-fármaco. El anticuerpo es una IgG1 desarrollada mediante ingeniería genética dirigida contra el  $FR_{\alpha}$ . La función de la porción de anticuerpo es unirse al  $FR_{\alpha}$  expresado en la superficie de las células de CO. DM4 es un inhibidor de microtúbulos unido al anticuerpo mediante un enlazador escindible. Tras la unión al  $FR_{\alpha}$ , mirvetuximab soravtansina se internaliza y libera DM4 intracelularmente por escisión proteolítica. DM4 interrumpe la red de microtúbulos dentro de la célula, lo que produce el arresto del ciclo celular y la muerte celular apoptótica.

### Ensayo Ventana FOLRI IHC para confirmar positividad $FR_{\alpha}$ .

#### 1. Metodología PS2+

La metodología PS2+ utiliza un algoritmo de puntuación basado en la intensidad, en el que el patólogo evaluador emplea múltiples objetivos de microscopio para analizar la muestra tumoral y determina el porcentaje de células tumorales con tinción de membrana de  $FR_{\alpha}$  en cada nivel de intensidad de tinción (nivel 0, 1, 2 y 3).

Posteriormente, se calcula una puntuación PS2+ para cada muestra sumando el porcentaje de células con tinción de nivel 2 (moderada) y nivel 3 (intensa). Las muestras de las pacientes se clasifican según la puntuación PS2+ de la siguiente manera:

- $\geq 25\%$  a  $49\%$   $\rightarrow$  Baja expresión
- $\geq 50\%$  a  $74\%$   $\rightarrow$  Expresión media
- $\geq 75\%$   $\rightarrow$  Alta expresión

Este método de puntuación requiere que el patólogo distinga la contribución de las células según la intensidad de tinción, diferenciando entre niveles 2 y 3 frente a niveles 0 y 1. Se aplicó en los ensayos MIRASOL, SORAYA e IMG8530401.

#### 2. Metodología 10X

Esta metodología utilizó una evaluación basada en magnificación, analizando cualquier tinción observable a 10X, en lugar del método PS2+, que requería evaluar la intensidad de tinción en múltiples aumentos.

Con el método de puntuación 10X, el patólogo determinó el porcentaje de células tumorales viables con cualquier tinción de membrana de  $FR_{\alpha}$  visible utilizando un objetivo de microscopio 10X. Este método se esperaba que redujera el tiempo requerido para la revisión patológica.

Las definiciones de expresión de  $FR_{\alpha}$  con el método 10X fueron las siguientes:

Expresión media →  $\geq 50$  % a 74 % de células tumorales con cualquier tinción de membrana visible a 10X.

Alta expresión →  $\geq 75$  % de células tumorales con cualquier tinción de membrana visible a 10X.

Se aplicó en el ensayo FORWARD 1.

## Eficacia (29-32)

Los datos de eficacia y seguridad para la autorización de mirvetuximab soravtansina para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el  $FR\alpha$  y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos proceden de los resultados del ensayo clínico MIRASOL (Estudio IMG853-0416) de fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto y con brazo control activo. También se ayudó para su autorización de los datos obtenidos de un estudio fase I0049 de brazo único SORAYA (IMG8530417). Dos estudios, el FORWARD 1 (IMG8530403) para con expresión media de  $FR\alpha$ , y el estudio IMG8530401 para expresión alta de  $FR\alpha$ , también proporcionaron datos para apoyar la decisión de autorización.

### Estudio IMG853-0416 (MIRASOL) pivotal

El estudio MIRASOL incluyó a 453 pacientes con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado (COE), trompas de Falopio (CTF) o peritoneal primario (CPP) con positividad para el receptor de folato alfa ( $FR\alpha$ ) y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos.

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

- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> administrado una vez a la semana en un ciclo de 4 semanas (n=92 pacientes).
- Doxorrubicina liposomal pegilada (PLD) 40 mg/m<sup>2</sup> administrada una vez cada 4 semanas (n=81 pacientes).
- Topotecán 4 mg/m<sup>2</sup> administrado los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o durante 5 días consecutivos a 1,25 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 5 de cada ciclo de 21 días (n=53 pacientes).

El estudio incluyó pacientes de 18 años, que debían presentar enfermedad resistente al platino, lo que significaba que, si solo habían recibido una línea de terapia basada en platino, debían haber completado al menos cuatro ciclos, haber mostrado una respuesta completa (RC) o parcial (RP) y haber progresado entre más de tres meses y hasta seis meses después de la última dosis de platino. Aquellas que habían recibido dos o tres líneas de terapia basada en platino debían haber progresado durante el tratamiento o dentro de los seis meses posteriores a la última dosis. Además, las pacientes debían haber mostrado progresión radiográfica después de su última línea de terapia y estar dispuestas a proporcionar una muestra de tejido tumoral archivado o someterse a un procedimiento de bajo riesgo para obtener una nueva biopsia con el fin de confirmar la positividad de  $FR\alpha$  mediante IHC. Para ser incluidas, sus tumores debían ser positivos para la expresión de  $FR\alpha$  según el ensayo Ventana FOLR1. Como parte del diagnóstico complementario, se estableció que al menos el 75% de las células tumorales viables debían presentar una intensidad de tinción de membrana de nivel 2 y/o 3 en el ensayo Ventana FOLR1. Además, se requería que tuvieran un estado funcional ECOG de 0 o 1.

Por otro lado, fueron excluidas del estudio aquellas pacientes con histología endometriode, de células claras, mucinosa o sarcomatosa, así como aquellas con tumores mixtos que contuvieran alguna de estas histologías, o con tumores ováricos de bajo grado o borderline. También se excluyeron las pacientes con enfermedad primaria refractaria al platino, es decir, aquellas que no habían respondido al tratamiento con platino (RC o RP) o cuya enfermedad había progresado dentro de los tres meses posteriores a la última dosis de quimioterapia de primera línea con platino. No fueron elegibles

las pacientes con neuropatía periférica de grado superior a 1 según los criterios CTCAE, ni aquellas con trastornos corneales activos o crónicos, antecedentes de trasplante de córnea o afecciones oculares que requirieran tratamiento o monitoreo continuo. Asimismo, se excluyeron las pacientes con enfermedad concurrente grave o infección activa clínicamente relevante, antecedentes de esclerosis múltiple u otra enfermedad desmielinizante y/o síndrome de Lambert-Eaton.

Para proteger la visión, se requirió el uso de gotas oftálmicas con corticosteroides (prednisolona al 1% u alternativas) y lágrimas artificiales diarias, preferiblemente sin conservantes.

El objetivo principal del estudio es comparar la SLP evaluada por el investigador en pacientes con alta expresión de FR  $\alpha$  ( $\geq 75\%$ ), según los criterios RECIST 1.1. Entre los objetivos secundarios se incluyen la comparación de la tasa de respuesta objetiva (ORR), la SG y la calidad de vida relacionada con síntomas abdominales y gastrointestinales, evaluada con el cuestionario EORTC QLQ-OV28. Otros objetivos secundarios incluyen la evaluación de la seguridad y tolerabilidad, la duración de la respuesta (DOR) y el tiempo hasta la progresión o muerte en la siguiente línea de tratamiento (SLP2).

El estudio fue de diseño abierto, y las pacientes fueron estratificadas según el número de líneas de terapia previas (1, 2 o 3) y el tipo de quimioterapia elegida por el investigador antes de la aleatorización (paclitaxel, PLD o topotecán).

La mayoría de las pacientes (66%) eran blancas y el 55% provenían de Europa, mientras que el 32% eran de América del Norte y el 11% de la región Asia-Pacífico. La edad media fue de 63 años, y el CO fue el predominante (80%), seguido por el CFT (12%) y por último el CPP (8%). En general, las características demográficas y de base fueron equilibradas entre los grupos de tratamiento. El 14% tenía una mutación en BRCA1/2, lo cual es menor que lo que indican las investigaciones actuales. Las proporciones reales de pacientes con mutaciones en BRCA1/2, mientras que los defectos HRD no se conocieron al no realizarse las pruebas necesarias. La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización fue de 28,8 meses. El intervalo libre de platino primario y el intervalo libre de platino desde la última línea de platino fueron similares en todos los grupos de tratamiento. El 14% de las pacientes habían recibido 1 línea de tratamiento, el 39% de las pacientes 2 líneas y el 47% hasta 3 líneas. No hubo pacientes con  $\geq 4$  líneas de tratamiento previas. Prácticamente todas las pacientes habían recibido previamente un taxano. El 58% tuvo exposición previa a PLD, mientras que el 99% no había recibido topotecán previamente. Más de la mitad (55%) tuvo exposición previa a iPARP y al 62% se les administró bevacizumab. Se encuentra más detallado en el Anexo, Tabla A2.

Se realizó un análisis por intención de tratar (ITT) en la población de estudio. El criterio de valoración principal fue la SLP<sub>inv</sub> estimada mediante el método de Kaplan-Meier, con una comparación entre los grupos de tratamiento realizada utilizando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox y la prueba de log-rank. Solo si el criterio principal de SLP alcanzaba significación estadística, se empleaba un procedimiento jerárquico de pruebas para controlar la tasa de error del estudio en los criterios secundarios clave: ORR, SG y la medida principal de resultado informada por el paciente (PRO), en ese orden. Se planeó un reclutamiento de 430 pacientes para alcanzar la potencia estadística pre-especificada. Para el objetivo primario de la SLP, el análisis final se realizó cuando se habían observado al menos 330 eventos. Se diseñó un análisis interino de futilidad para realizarse cuando se hubieran observado al menos 110 eventos. El estudio habría sido suspendido por futilidad en el análisis interino si la razón de riesgo observada (HR) hubiera sido mayor que 1. Este análisis interino de futilidad se realizó con 131 eventos (corte de datos 31 de enero de 2022), y se confirmó que el límite de futilidad no se había alcanzado.

## Resultados

La mediana de seguimiento fue de 11,2 meses para la SLP y de 13,1 para la SG. Presentaron progresión basada en imágenes o murieron 176 pacientes (77,5%) del grupo de mirvetuximab soravtansina y 166 pacientes (73,5%) del grupo de quimioterapia. La mediana de SLP fue de 5,62 meses (IC 95%, 4,34- 5,95) en el grupo de mirvetuximab soravtansina y de 3,98 meses (IC 95%, 2,86- 4,47) en el grupo de quimioterapia, HR: 0,65 (IC 95%, 0,521-0,808;  $p < 0,0001$ ). Tabla 1 y Figura 1.

Respecto a las variables secundarias, según una actualización del análisis de eficacia, basada en una fecha de corte de datos del 27 de octubre de 2023, con un 61,1% de madurez para la supervivencia global: la mediana de SG fue de 16,46 meses en el grupo de mirvetuximab soravtansina frente a los 13,34 meses del grupo de quimioterapia (HR: 0,67; IC 95%, 0,531-0,857;  $p < 0,0011$ ). Por parte de la ORR, el brazo de estudio consiguió un 36,1% frente a 14,6% del brazo de quimioterapia (OR: 3,22; IC 95%, 2,043-5,088;  $p < 0,0001$ ), evaluado por un comité independiente. Estos datos y el resto de variables secundarias se reflejan en la Tabla 1. La única variable que no resultó significativa fue la calidad de vida, evaluada por el cuestionario EORTC QLQ-OV28.

**Tabla 1.** Resultados de la variable de eficacia del estudio MIRASOL (análisis por intención de tratar)

| Variables de eficacia del estudio MIRASOL  | Mirvetuximab soravtansina (N = 227) | Quimioterapia (N = 226) |
|--|-------------------------------------|-------------------------|
| <b>Supervivencia Libre de Progresión (SLP) investigador</b>                              |                                     |                         |
| Número de eventos (%)  | 176 (77,5)                          | 166 (73,5)              |
| Mediana, meses (IC del 95%)  | 5,62 (4,34; 5,95)                   | 3,98 (2,86; 4,47)       |
| Hazard ratio (IC del 95%)  | 0,65 (0,521; 0,808)                 |                         |
| Valor p  | p < 0,0001                          |                         |
| <b>Supervivencia Libre de Progresión (SLP) comité centralizado análisis sensibilidad</b> |                                     |                         |
| Número de eventos (%)  | 146 (64,3)                          | 123 (54,4)              |
| Mediana, meses (IC del 95%)  | 5,91 (4,93; 6,97)                   | 4,34 (3,52; 4,99)       |
| Hazard ratio (IC del 95%)  | 0,72 (0,558; 0,992)                 |                         |
| Valor p  | p = 0,0082                          |                         |
| <b>Supervivencia Global (SG)</b>   |                                     |                         |
| Número de muertes (%)  | 90 (39,6)                           | 114 (50,4)              |
| Mediana, meses (IC del 95%)  | 16,46 (14,46; 24,57)                | 12,75 (10,91; 14,36)    |
| Hazard ratio (IC del 95%)  | 0,67 (0,504; 0,885)                 |                         |
| Valor p  | p = 0,0046                          |                         |
| <b>Tasa de respuesta objetiva (ORR) (comité centralizado) (análisis sensibilidad)</b>    |                                     |                         |
| ORR confirmada (%)   | 82(36,1)                            | 33 (14,6)               |
| <b>Mejor respuesta confirmada (%)</b>  |                                     |                         |
| Respuesta Completa   | 16 (7,0)                            | 4 (1,8)                 |
| Respuesta Parcial  | 66 (29,1)                           | 29 (12,8)               |

| Variables de eficacia del estudio MIRASOL | Mirvetuximab soravtansina (N = 227) | Quimioterapia (N = 226) |
|---|-------------------------------------|-------------------------|
| Enfermedad Estable                        | 97 (42,7)                           | 107 (47,3)              |
| Progresión Enfermedad                     | 32 (14,1)                           | 45 (19,9)               |
| No evaluable                              | 16 (7,0)                            | 41 (18,1)               |
| Odds ratio (IC del 95%)                   | 3,22 (2,043; 5,088)                 |                         |
| Valor p                                   | p < 0,0001                          |                         |

**Continuación Tabla 1.** Resultados de la variable de eficacia del estudio MIRASOL (análisis por intención de tratar)

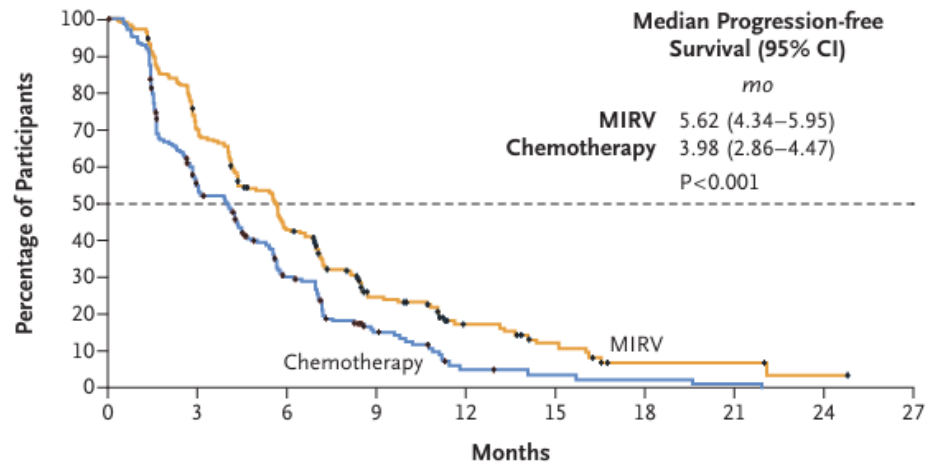
| Variables de eficacia del estudio MIRASOL  | Mirvetuximab soravtansina (N = 227) | Quimioterapia (N = 226) |
|--|-------------------------------------|-------------------------|
| <b>Duración de la Respuesta (DOR)*</b>   |                                     |                         |
| Mediana, meses (IC del 95%)  | 6,77 (5,62; 8,31)                   | 4,47 (4,17; 5,82)       |
| Valor p  | P=0,0330                            |                         |
| <b>Tiempo hasta la progresión o muerte en la siguiente línea de tratamiento (SLP2)</b> |                                     |                         |
| Mediana, meses (IC del 95%)  | 11,04 (9,36; 12,45)                 | 8,05 (6,74; 9,36)       |
| Hazard ratio (IC del 95%)  | 0,63 (0,504; 0,885)                 |                         |
| Valor p  | p = 0,0001                          |                         |
| <b>Calidad de vida EORTC QLQ-OV28 **</b>   |                                     |                         |
| Número de pacientes  | 162                                 | 150                     |
| Disminución de ≥ 15 puntos en semana 8/9 (%)   | 21%                                 | 15%                     |
| Valor p  | p=0,2611                            |                         |

\*Para pacientes con Respuesta Completa o Parcial. \*\* Se definió una disminución de 15 puntos en la subescala de síntomas como el umbral de mejoría (equivalente a una diferencia de 16,67 puntos).

Tras la progresión en los brazos del estudio, el 52,0 % (118 pacientes) y el 55,8 % (126 pacientes) de las tratadas con mirvetuximab soravtansina y quimioterapia, respectivamente, recibieron nuevas terapias. Entre las pacientes tratadas con mirvetuximab soravtansina, las terapias anticancerígenas incluyeron taxanos (25,6 %), gemcitabina (16,3 %), antraciclinas (14,5 %), otra quimioterapia diferente (14,1 %), bevacizumab (12,8 %) y compuestos de platino (11,0 %). En aquellos tratados con quimioterapia, las terapias anticancerígenas incluyeron gemcitabina (21,2 %), taxanos (18,6 %), otra quimioterapia (16,8 %), compuestos de platino (11,9 %) y bevacizumab (11,1 %).

**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier de la SLP investigador del estudio MIRASOL (análisis por intención de tratar)

**A Progression-free Survival**

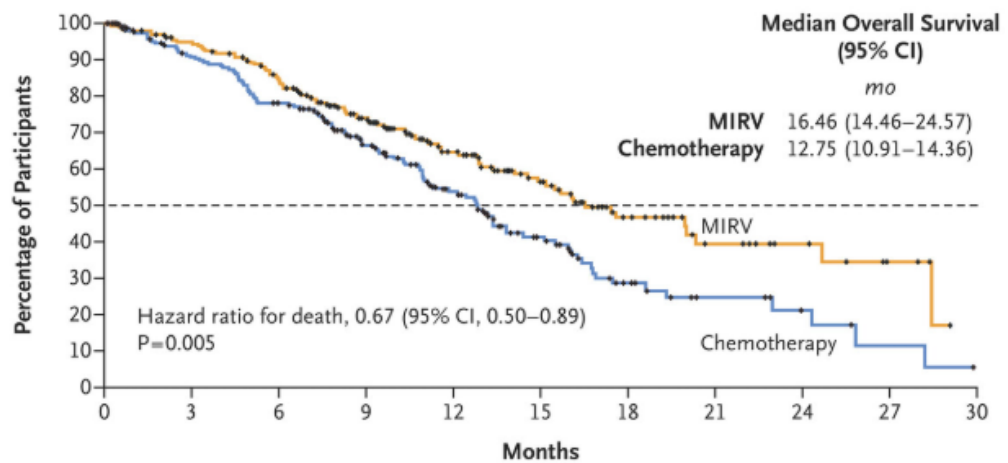


**No. at Risk**

|              |     |     |    |    |    |    |   |   |   |   |
|--------------|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| MIRV         | 227 | 151 | 89 | 38 | 18 | 10 | 3 | 3 | 1 | 0 |
| Chemotherapy | 226 | 98  | 48 | 19 | 5  | 3  | 2 | 1 | 0 |   |

**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier de la SG del estudio MIRASOL (análisis por intención de tratar)

**B Overall Survival**



**No. at Risk**

|              |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |   |
|--------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| MIRV         | 227 | 204 | 175 | 128 | 82 | 53 | 28 | 15 | 9 | 4 | 0 |
| Chemotherapy | 226 | 185 | 157 | 107 | 68 | 39 | 18 | 9  | 5 | 2 | 0 |



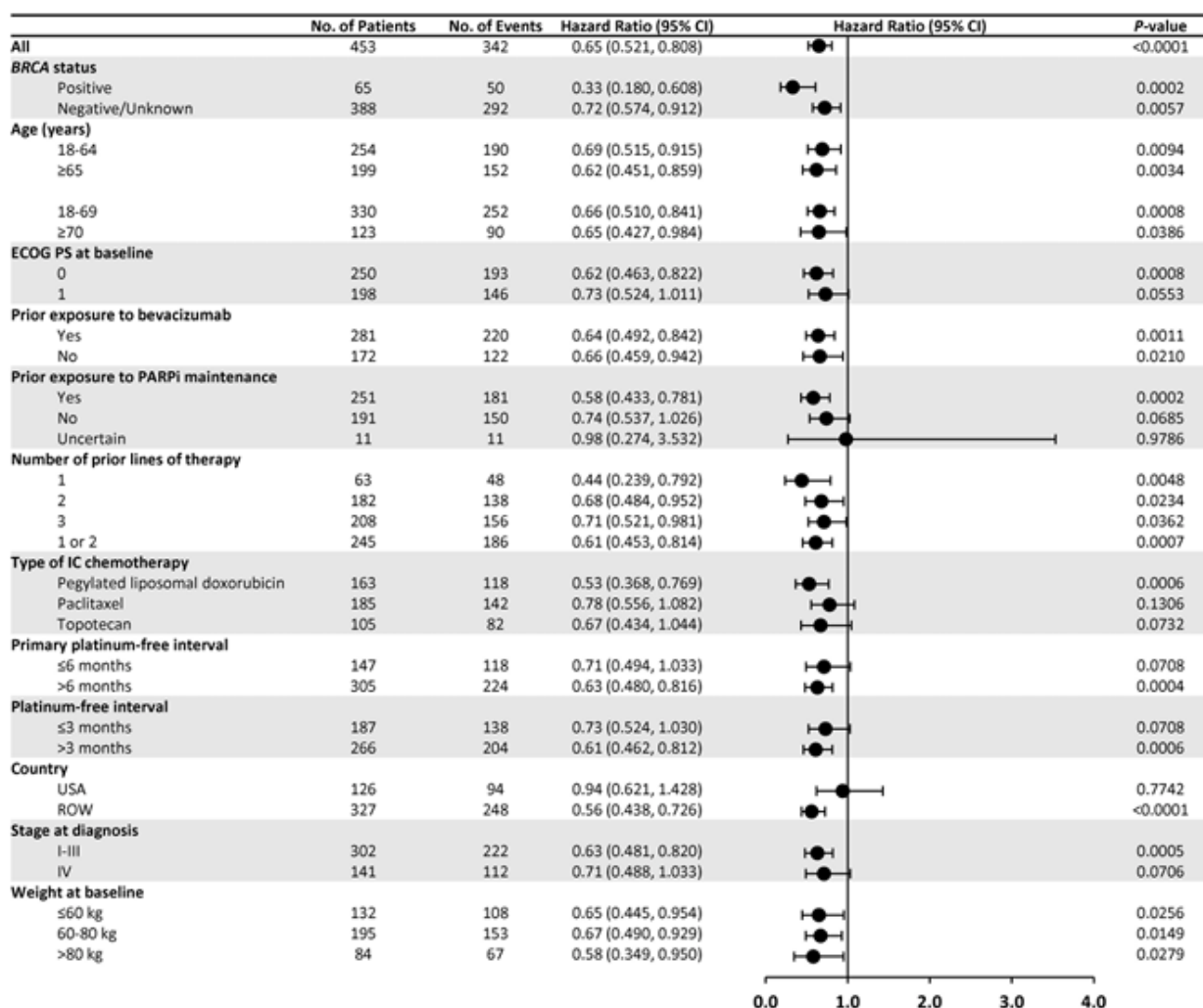
### Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos de la variable SLP muestra resultados consistentes con los del análisis principal.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos en función de los factores de estratificación (número de líneas de terapia previas (1, 2 o 3) y tipo de quimioterapia elegida por el investigador antes de la aleatorización (paclitaxel, PLD o topotecán). En un análisis pre-especificado exploratorio de eficacia, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de otros subgrupos .

En cualquier caso, se ha de tener en cuenta que los resultados de los análisis de subgrupos son tan solo exploratorios y no confirmatorios.

**Figura 3.** Forest Plot del análisis de subgrupos de la SLP del estudio MIRASOL (análisis por intención de tratar)



Se realizó un análisis exploratorio de la SLP según la presencia de mutaciones en BRCA. Este análisis, que incluyó un número reducido de pacientes en el subgrupo con mutaciones en BRCA, dio lugar a una p de interacción entre subgrupos de 0,0193. Sin embargo, este análisis de subgrupos fue tan solo exploratorio, por lo que no se pueden extraer conclusiones al respecto, aunque la existencia de evidencia de la posible plausibilidad biológica de este efecto plantea la posibilidad de llevar a cabo futuras investigaciones al respecto.

### **Estudio IMG853-0417 (SORAYA) de soporte**

Es un ensayo fase III, de un solo brazo, que evalúa la eficacia y seguridad de mirvetuximab soravtansina en pacientes con COE seroso de alto grado, peritoneal primario o de trompa de Falopio, resistente al platino y con alta expresión del FR $\alpha$ .

Con la misma metodología del ensayo MIRASOL, cuyo objetivo principal fue la ORR, y DOR como variable secundaria. Tabla 2.

**Tabla 2.** Resultados de la variable de eficacia del estudio SORAYA

| Variables de eficacia del estudio SORAYA               | Mirvetuximab soravtansina (N = 105) |
|--|-------------------------------------|
| Tasa de respuesta objetiva (ORR) (comité centralizado) |                                     |
| ORR confirmada (%)                                     | 34 (32,4)                           |
| Mejor respuesta confirmada (%)                         |                                     |
| Respuesta Completa                                     | 5 (4,8)                             |
| Respuesta Parcial                                      | 29 (27,6)                           |
| Enfermedad Estable                                     | 48 (45,7)                           |
| Progresión Enfermedad                                  | 20 (19,0)                           |
| No evaluable   | 3 (2,9)                             |
| Duración de la Respuesta (DOR)*                        |                                     |
| Mediana, meses (IC del 95%)                            | 5,9 (5,6; 7,7)                      |

\*Para pacientes con Respuesta Completa o Parcial.

Como variables secundarias adicionales, la mediana de SLP evaluable por el investigador fue de 4,3 meses (IC 95%: 3,7 – 5,1). Con un seguimiento de 8,5 meses, el 31% de las pacientes había fallecido y no se alcanzó la mediana de SG.

Se realizó un análisis de subgrupos por líneas previas (1-2 vs 3) y exposición previa a iPARP.

La ORR en las pacientes que 1-2 líneas previas fue del 35,3% y la DOR de 5,9 meses. Para las pacientes con 3 líneas previas la ORR fue 30,2%, y una DOR de 7,0 meses.

Y teniendo en cuenta si las pacientes habían recibido un iPARP previo:

-No iPARP previo: ORR 27,5%; DOR 5,9 meses.

-Sí iPARP previo: ORR 38,0%; DOR 5,7 meses.

### **Estudio IMG853-0403 (FORWARD 1) de soporte**

Es un ensayo fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de mirvetuximab soravtansina en comparación con quimioterapia (paclitaxel, PLD o topotecán) en pacientes con CO recurrente positivo para FR $\alpha$  que habían recibido de 1 a 3 terapias sistémicas anticancerígenas previas.

En este caso, el estudio FORWARD 1 brinda información en pacientes con alta expresión de FR $\alpha$ . Este ensayo aportó información crucial para realizar la metodología de los siguientes ensayos, MIRASOL y SORAYA.

Las pacientes con expresión de FR $\alpha$  en  $\geq 50\%$  a  $< 75\%$  de las células tumorales con cualquier tinción de membrana de FR $\alpha$  visible se consideraron con un nivel de expresión de FR $\alpha$  "medio", mientras que aquellas con expresión de FR $\alpha$  en  $\geq 75\%$  de las células tumorales con cualquier tinción de membrana de FR $\alpha$  visible se consideraron con un nivel de expresión de FR $\alpha$  "alto".

Los resultados para la variable principal de la SLP en la población de alta expresión fueron de 4,8 meses (IC 95 % 4,11 – 5,68) frente a 3,3 meses (IC 95 % 1,97 – 5,59) con quimioterapia (p = 0,049; HR = 0,693). La diferencia entre brazos no fue estadísticamente significativa, debido a que el valor de p del log-rank para SLP fue de 0,897 en la población ITT y de 0,049 en la población con alta expresión de FR $\alpha$ . Dado que el mayor de los dos valores de p (0,897) es  $> 0,05$ , el procedimiento de Hochberg requería que el menor de los dos valores de p (0,049) fuera  $\leq 0,025$  para alcanzar significación estadística.

Con la fecha de corte clínico del 18 de marzo de 2020, En la población ITT, 152 de 248 pacientes (61 %) en el brazo de mirvetuximab soravtansina fallecieron, mientras que 75 de 118 pacientes (64 %) en el brazo de quimioterapia habían fallecido. En el brazo de mirvetuximab soravtansina, la mediana de SG fue de 15,57 meses (IC 95 % 12,85-18,04) frente a 13,93 meses (IC 95 % 11,40- 18,50) en quimioterapia (p = 0,276; HR = 0,855).

En la población con alta expresión de FR $\alpha$ , 82 de 147 pacientes (56 %) en el brazo de mirvetuximab soravtansina fallecieron, mientras que 45 de 71 pacientes (63 %) en el brazo de quimioterapia habían fallecido. En las pacientes con alta expresión de FR $\alpha$  en el brazo de mirvetuximab soravtansine, la mediana de SG fue de 17,31 meses (IC 95 % 12,81-20,50) frente a 12,02 meses (IC 95 % 9,20- 18,07) en quimioterapia (p = 0,063; HR = 0,706).

Estos resultados negativos se pueden explicar en que se utilizó el método 10X, que permitió la inclusión de participantes con niveles de expresión de FR $\alpha$  más bajos de lo esperado. Un análisis exploratorio *post hoc* utilizando el método PS2+ para la reevaluación mostró que 114 pacientes habrían sido clasificadas con FR $\alpha$   $< 50\%$  y no habrían sido incluidas en el estudio, con la reevaluación mediante PS2+, la población con FR $\alpha$   $\geq 75\%$  tuvo una mediana de SLP de 5,6 meses con mirvetuximab soravtansina frente a 3,2 meses con quimioterapia (HR = 0,549).

**Tabla 3.** Análisis a través de los ensayos (análisis agrupados y metaanálisis) para conocer la influencia de bevacizumab.

|  | Estudio MIRASOL<br>(N = 227) | Bevacizumab previo:<br>MIRASOL Y SORAYA<br>(N = 244) | Bevacizumab<br>Naïve: MIRASOL<br>(N = 89) |
|--|------------------------------|--|---|
| <b>Supervivencia Libre de Progresión (SLP)</b> |                              |  |   |
| Número de eventos (%)                          | 176 (77,5)                   | 206 (84,4)   | 65 (73,0)                                 |
| Mediana, meses (IC del 95%)                    | 5,62 (4,34; 5,95)            | 4,34 (4,04; 5,32)                                    | 7,03 (5,59; 8,41)                         |
| <b>Tasa de respuesta objetiva (ORR)</b>        |                              |  |   |
| ORR, N (%)                                     | 96 (42,3)                    | 89 (36,5)  | 41 (46,1)                                 |
| <b>Supervivencia Global (SG)</b>               |                              |  |   |
| Número de muertes (%)                          | 90 (39,6)                    | 129 (53)   | 23 (26)                                   |



|                             |                      |                      |                             |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| Mediana, meses (IC del 95%) | 16,46 (14,46; 24,57) | 14,98 (12,12; 17,51) | 20,24 (14,82; No evaluable) |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|

## Seguridad

La seguridad de mirvetuximab soravtansina se ha evaluado en una población de 706 pacientes, quienes recibieron al menos una dosis de mirvetuximab soravtansina como agente único a 6 mg/kg peso corporal ideal ajustado (PCIA) cada 3 semanas en cuatro ensayos clínicos (0401, 0403, 0416, 0417).

La duración media de la exposición para los pacientes en la población de análisis primario fue de 4,4 meses (1-30), correspondiendo a 6 ciclos (1-44). El seguimiento se realizó hasta 30 días (28 días para el estudio 0401) después de la última administración del fármaco del estudio. O hasta que un evento adverso se resolviera o estabilizara. O se alcanzara un resultado, lo que ocurriera primero.

**Tabla 4.** Resumen general de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) de mirvetuximab soravtansina.

| Categoría n (%)  | TODOS Mirvetuximab soravtansina (n = 706) | COE Mirvetuximab soravtansina (n = 682) | MIRASOL Mirvetuximab soravtansina (n = 218) | MIRASOL Quimioterapia (n = 207) |
|--|---|---|---|---------------------------------|
| Cualquier TEAE   | 696 (99)                                  | 672 (99)                                | 210 (96)                                    | 194 (94)                        |
| TEAE que llevan a suspender el tratamiento del estudio                   | 87 (12)                                   | 84 (12)                                 | 20 (9)                                      | 33 (16)                         |
| TEAE que llevan a interrumpir el tratamiento del estudio o reducir dosis | 351 (50)                                  | 340 (50)                                | 130 (60)                                    | 121 (58)                        |
| TEAE que llevan a modificar la dosis del tratamiento del estudio         | 183 (26)                                  | 179 (26)                                | 74 (34)                                     | 50 (24)                         |
| TEAE grado $\geq 3$  | 337 (48)                                  | 325 (48)                                | 91 (42)                                     | 112 (54)                        |
| TEAE grave   | 214 (30)                                  | 203 (30)                                | 52 (24)                                     | 68 (33)                         |
| TEAE grave grado $\geq 3$  | 172 (24)                                  | 163 (24)                                | 44 (20)                                     | 59 (29)                         |
| TEAE conlleva muerte   | 16 (2)                                    | 13 (2)                                  | 5 (2)                                       | 5 (2)                           |
| TEAE tratamiento relacionado   | 641 (91)                                  | 619 (91)                                | 188 (86)                                    | 167 (81)                        |
| TEAE tratamiento relacionado grado 3                                     | 182 (26)                                  | 175 (26)                                | 53 (24)                                     | 77 (37)                         |
| TEAE tratamiento relacionado serio                                       | 82 (12)                                   | 77 (11)                                 | 20 (9)                                      | 16 (8)                          |
| TEAE tratamiento relacionado conlleva muerte                             | 2 (<1)                                    | 2 (<1)                                  | 1 (<1)                                      | 1 (<1)                          |

\* COE: cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado

**Tabla 5.** Eventos adversos emergentes del tratamiento experimentados por  $\geq 20\%$  de las pacientes de Mirvetuximab soravtansina.

| Categoría n (%)   | TODOS Mirvetuximab soravtansina (n = 706) | COE Mirvetuximab soravtansina (n = 682) | MIRASOL Mirvetuximab soravtansina (n = 218) | MIRASOL Quimioterapia (n = 207) |
|---|---|---|---|---------------------------------|
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                  | 559 (79)                                  | 540 (79)                                | 153 (70)                                    | 137 (66)                        |
| Náuseas   | 289 (41)                                  | 279 (41)                                | 58 (27)                                     | 60 (29)                         |
| Diarrea   | 272 (39)                                  | 263 (39)                                | 64 (29)                                     | 36 (17)                         |
| Dolor abdominal   | 209 (30)                                  | 202 (30)                                | 66 (30)                                     | 31 (15)                         |
| Estreñimiento   | 178 (25)                                  | 175 (26)                                | 59 (27)                                     | 40 (19)                         |
| Vómitos   | 164 (23)                                  | 159 (23)                                | 39 (18)                                     | 37 (18)                         |
| <b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b> | 428 (61)                                  | 413 (61)                                | 122 (56)                                    | 114 (55)                        |
| Fatiga  | 248 (35)                                  | 236 (35)                                | 66 (30)                                     | 52 (25)                         |
| Astenia   | 124 (18)                                  | 122 (18)                                | 42 (19)                                     | 35 (17)                         |
| <b>Trastornos oculares</b>  | 417 (59)                                  | 405 (59)                                | 122 (56)                                    | 18 (9)                          |
| Visión borrosa  | 301 (43)                                  | 294 (43)                                | 89 (41)                                     | 5 (2)                           |
| Queratopatía  | 201 (28)                                  | 199 (29)                                | 70 (32)                                     | 0                               |
| Ojo seco  | 185 (26)                                  | 181 (26)                                | 61 (28)                                     | 5 (2)                           |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                | 390 (55)                                  | 376 (55)                                | 115 (53)                                    | 70 (34)                         |
| Neuropatía periférica   | 136 (19)                                  | 134 (20)                                | 47 (22)                                     | 30 (14)                         |
| <b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>                      | 300 (42)                                  | 287 (42)                                | 71 (33)                                     | 74 (36)                         |
| Disminución del apetito   | 157 (22)                                  | 149 (22)                                | 39 (18)                                     | 28 (14)                         |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>          | 286 (41)                                  | 279 (41)                                | 74 (34)                                     | 51 (25)                         |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>            | 260 (37)                                  | 250 (37)                                | 63 (29)                                     | 60 (29)                         |
| <b>Infecciones</b>  | 237 (34)                                  | 231 (34)                                | 63 (29)                                     | 56 (27)                         |
| <b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>                   | 176 (25)                                  | 170 (25)                                | 46 (21)                                     | 105 (51)                        |
| Anemia  | 82 (12)                                   | 80 (12)                                 | 21 (10)                                     | 71 (34)                         |
| Neutropenia   | 65 (9)                                    | 64 (9)                                  | 24 (11)                                     | 59 (29)                         |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                  | 132 (19)                                  | 131 (19)                                | 35 (16)                                     | 76 (37)                         |

\* COE: cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado

**Tabla 6.** Eventos adversos emergentes Grado  $\geq 3$  experimentados por  $\geq 5\%$  de las pacientes de mirvetuximab soravtansina.

| Categoría n (%)   | TODOS Mirvetuximab soravtansina (n = 706) | COE Mirvetuximab soravtansina (n = 682) | MIRASOL Mirvetuximab soravtansina (n = 218) | MIRASOL Quimioterapia (n = 207) |
|---|---|---|---|---------------------------------|
| <b>Pacientes con <math>\geq</math> Grado 3 TEAEs</b>                  | 337 (48)                                  | 325 (48)                                | 91 (42)                                     | 112 (54)                        |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                  | 130 (18)                                  | 124 (18)                                | 28 (13)                                     | 31 (15)                         |
| <b>Trastornos oculares</b>  | 76 (11)                                   | 75 (11)                                 | 30 (14)                                     | 0                               |
| Visión borrosa  | 32 (5)                                    | 32 (5)                                  | 17 (8)                                      | 0                               |
| Queratopatía  | 32 (5)                                    | 31 (5)                                  | 20 (9)                                      | 0                               |
| <b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>                      | 52 (7)                                    | 47 (7)                                  | 9 (4)                                       | 10 (5)                          |
| <b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b> | 38 (5)                                    | 35 (5)                                  | 10 (5)                                      | 22 (11)                         |
| Fatiga  | 19 (3)                                    | 17 (2)                                  | 5 (2)                                       | 11 (5)                          |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>            | 38 (5)                                    | 34 (5)                                  | 9 (4)                                       | 8 (4)                           |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                | 34 (5)                                    | 31 (5)                                  | 11 (5)                                      | 9 (4)                           |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                    | 34 (5)                                    | 30 (4)                                  | 10 (5)                                      | 13 (6)                          |
| <b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>                   | 22 (3)                                    | 21 (3)                                  | 6 (3)                                       | 51 (25)                         |
| Anemia  | 11 (2)                                    | 10 (1)                                  | 2 (<1)                                      | 21 (10)                         |
| Neutropenia   | 5 (<1)                                    | 5 (<1)                                  | 2 (<1)                                      | 36 (17)                         |
| Trombocitopenia   | 5 (<1)                                    | 4 (<1)                                  | 2 (<1)                                      | 13 (6)                          |

\* COE: cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado

Los EA que pueden basarse en el mecanismo de acción de mirvetuximab soravtansina, incluyeron los EA oculares, neumonitis y neuropatía periférica.

El tiempo medio hasta el primer episodio de EA oculares fue de 5,14 semanas. Las EA oculares mejoraron en la mayoría de los casos, ya sea de manera completa (53%) o parcial (38%). No se documentó mejoría en 36 (9%) de las pacientes. El uso de gotas lubricantes y corticosteroides, junto con modificaciones de dosis, ayudó a minimizar la gravedad de las EA. La mayoría de los pacientes no requirieron modificaciones de dosis, pero la dosis se retrasó en el 24%, se redujo en el 15%, no se administró en el 4% y la infusión se interrumpió en menos del 1%. El perfil de los eventos oculares y las medidas de mitigación resultaron en una tasa de discontinuación del 1%.

Se reportó neumonitis en el 10% de las pacientes, mientras que en el grupo de quimioterapia la incidencia fue < 1%. El tiempo medio hasta el primer inicio de neumonitis fue de 21 semanas para las pacientes tratadas en el estudio pivotal MIRASOL. La neumonitis resultó en retrasos en la dosis de mirvetuximab soravtansina en el 3%, reducciones de dosis en el 1% y discontinuación permanente en el 3% de las pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neuropatía periférica fue de 5,86 semanas. La mayoría fueron de grado  $\leq 2$  (230 pacientes, 34%). En general, las pacientes de mirvetuximab soravtansina reportaron más neuropatía periférica de todos los grados en comparación con las pacientes de quimioterapia, 81 (37%) pacientes frente a 47 (23%) pacientes, respectivamente. La neuropatía periférica en 248 pacientes tratados con mirvetuximab soravtansina se resolvió completamente en 58 pacientes (23%) y mejoraron parcialmente en 30 pacientes (12%). No se observó mejoría

en 160 pacientes (65%). La neuropatía periférica resultó en retrasos en la dosis de mirvetuximab soravtansina en el 2%, reducciones de dosis en el 4% y llevó a la discontinuación permanente en menos del 1% de las pacientes.

En el ensayo MIRASOL, los TEAEs más comunes que llevaron a la discontinuación de mirvetuximab soravtansina fueron neumonitis y visión borrosa (1%), y derrame pleural y queratopatía (< 1%).

En cuanto a las interrupciones y reducciones de dosis de mirvetuximab soravtansina, los TEAEs más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) que dieron lugar a una reducción de la dosis fueron trastornos oculares (visión borrosa y queratopatía) (32%), trastornos gastrointestinales (7%) y neutropenia (5%).

En la población de análisis primaria, 13 pacientes (2%) murieron debido a TEAEs, con seis casos relacionados con complicaciones gastrointestinales y otros debido a insuficiencia cardíaca o respiratoria, sepsis y disnea.

En el estudio MIRASOL, 9 pacientes (4,1%) tratadas con mirvetuximab soravtansina y 11 pacientes (5,3%) con quimioterapia fallecieron en los 30 días posteriores a la última dosis, mayormente por progresión de la enfermedad. La mortalidad en el seguimiento de supervivencia fue menor con mirvetuximab soravtansina (36,2%) en comparación con la quimioterapia (48,3%).

## Discusión

La siguiente discusión se basa en los resultados del estudio IMG853-0416 (MIRASOL), un estudio de fase 3, aleatorizado, de mirvetuximab soravtansina comparado con la mejor quimioterapia elegida por el investigador para pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el FR $\alpha$  y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos.

El ensayo MIRASOL es adecuado al permitir que el investigador seleccione el tratamiento de quimioterapia antes de la aleatorización. Además, el estudio no permitió el cruce de tratamientos, lo que simplifica la evaluación de la supervivencia global (SG). Las dosis y regímenes de quimioterapia seleccionados por el investigador fueron debidamente justificadas, y los factores de estratificación (número de líneas previas de tratamiento y tipo de ICC) fueron apropiados.

Las opciones de quimioterapia (paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada y topotecán) estuvieron casi en su totalidad alineadas con las guías europeas actuales de ESMO. ESMO también recomienda el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia para pacientes sin contraindicaciones ni exposición previa al tratamiento. Para ser incluidas en el estudio, las pacientes debían ser consideradas aptas para recibir monoterapia como la siguiente línea de tratamiento. La existencia de tres opciones de quimioterapia resalta la realidad de que no hay una única opción establecida para el tratamiento del cáncer de ovario resistente al platino (PROC). En general, las opciones del brazo comparador se consideran aceptables.

Se estableció como requisito que los pacientes presentaran un estado funcional ECOG 0-1. No obstante, en el contexto de PROC, en pacientes que han recibido hasta tres líneas previas de tratamiento, es razonable esperar que una proporción significativa de ellos tenga un ECOG de 2, algunos estudios indican que hasta un 13%. Por lo tanto, los criterios de inclusión plantean interrogantes sobre la representatividad de la población estudiada.

Aunque la SG habría sido el objetivo de valoración primaria preferente, y así se recomendó en el asesoramiento científico (EMA/H/S/A/3384/1/FU/1/2019/PA/II), se considera metodológicamente aceptable emplear la SLP evaluada por el investigador como objetivo primario, dado que la SG fue incluida como criterio secundario clave. Sin embargo, la evaluación del investigador en el contexto de un estudio abierto puede estar influenciada por sesgos, lo que podría comprometer la validez de la interpretación del objetivo primario. En este sentido, la utilización de la SLP evaluada por un comité independiente en un análisis de sensibilidad es una opción metodológicamente más robusta, como se realizó en el estudio MIRASOL.

Dentro del ensayo MIRASOL, se produjeron errores en la dosificación/dispensación mirvetuximab soravtansina y en la premedicación (21% vs 8% y 18% vs <1%, respectivamente). Observando estos porcentajes entre ambos grupos, se debe tener especial precaución en el cálculo de dosis de mirvetuximab soravtansina, y en la premedicación, para evitar errores en la práctica clínica habitual, formando al personal sanitario en estos aspectos.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización fue de 28,82 meses. Los intervalos libres de platino primario y desde la última línea de platino fueron similares en todos los grupos de tratamiento. El 14% de las pacientes había recibido 1 línea de tratamiento, el 39% había recibido 2 y el 47% había recibido 3. No hubo pacientes con  $\geq 4$  líneas de tratamiento previas. La distribución de las líneas previas fue similar entre los brazos. Prácticamente todas las pacientes habían recibido taxanos previamente, ya que la combinación platino con taxano es una terapia neoadyuvante/adyuvante estandarizada en el CO. El 58% había sido tratado previamente con doxorubicina, mientras que el 99% no había recibido topotecán previamente. El 55% había recibido un iPARP y el 62% había sido tratado con bevacizumab. Todos estos datos de exposición a otros tratamientos se corresponden a lo reportado por distintos estudios, así que se asume que es representativo y correcto en el ensayo clínico.

El estudio cumplió su objetivo primario de SLP evaluada por el investigador (HR 0,65; IC 95% 0,521-0,808;  $p < 0,0001$ ), si bien las medianas de SLP fueron de 5,62 meses en el brazo experimental y de 3,98 meses en el brazo control.

El estudio también cumplió el objetivo secundario de SG, con una mediana de 16,46 meses para mirvetuximab soravtansina frente a los 12,75 meses del brazo de quimioterapia (HR 0,67; IC 95% 0,504-0,885;  $p = 0,0046$ ). Un análisis actualizado (27 de octubre de 2023) mostró que el 55,9% de los pacientes del brazo mirvetuximab soravtansina y el 66,4% con quimioterapia habían fallecido. Además de cumplir el objetivo secundario de ORR ( $p < 0,0001$ ).

Entre los brazos del estudio, se observó una distribución desigual de pacientes que no recibieron tratamiento (19 quimioterapia frente a 9 mirvetuximab soravtansina) o que se retiraron (17 y 8 respectivamente). Este desequilibrio se asocia al diseño abierto del estudio, que facilitó que los pacientes del brazo de quimioterapia abandonaran el ensayo con mayor frecuencia que los del brazo experimental. En parte, estas retiradas fueron impulsadas por decisiones de los investigadores, quienes optaron por explorar otras opciones terapéuticas. Este fenómeno genera un sesgo de censura informativa que afecta el análisis de todos los resultados relacionados con el tiempo hasta el evento. No obstante, se carece de información detallada sobre las características de los pacientes que abandonaron el estudio de forma temprana, como su pronóstico, número de tratamientos previos y estado ECOG. Si los pacientes que abandonaron tempranamente tenían un pronóstico desfavorable, el beneficio observado en la SLP podría estar subestimado, mientras que, si tenían un pronóstico favorable, el beneficio podría estar sobrestimado o el impacto en la eficacia podría ser mínimo. Por ello se realizó un análisis de sensibilidad para la SLP, registrándose más eventos en el brazo de mirvetuximab soravtansina, a pesar de que el análisis primario había mostrado un beneficio para este brazo. Además, la proporción de pacientes censurados por recibir una nueva terapia anticancerosa antes de la progresión o muerte, o por falta de evaluaciones, fue mayor en el brazo de quimioterapia.

En conclusión, los datos adicionales y los análisis realizados durante la evaluación revelan que el estudio estuvo influenciado por un sesgo inherente al diseño abierto, lo que comprometió su integridad de manera irreversible y cuyo impacto es difícil de cuantificar con precisión. Este sesgo es particularmente notable en la alta tasa de retiradas tempranas en el brazo comparador (13% en la semana 6) y en la baja concordancia entre los resultados del investigador y el Comité Independiente de Revisión de Imágenes. Además, la falta de beneficio observado en las pacientes de EE.UU. sugiere que el sesgo no se distribuyó de manera equitativa entre las regiones y países. La diferencia absoluta en eficacia entre los brazos es pequeña, no se observó un detrimento en la SLP ni SG.

La principal causa de discontinuación en todos los grupos fue la progresión de la enfermedad. En el momento del corte de datos (6 de marzo de 2023), el 14% de los pacientes de mirvetuximab soravtansina y el 3% de quimioterapia seguían en tratamiento.

En relación a la calidad de vida, con el cuestionario EORTC QLQ-OV28, no se alcanzó la significación estadística ( $p = 0,2611$ ). El porcentaje de pacientes con una disminución  $\geq 15$  puntos en la subescala Abdominal/Gastrointestinal en la semana 8/9 fue del 21% en el grupo de mirvetuximab soravtansina frente al 15% en el grupo de quimioterapia. La SLP2 fue mayor en el grupo mirvetuximab soravtansina que en el de quimioterapia; 11,04 meses frente a 8,05 meses. En los análisis de subgrupos pre-especificados en el protocolo del ensayo MIRASOL, el mayor beneficio de SLP se observó en pacientes con solo una línea de tratamiento previa (HR:0,44), y en la subpoblación con mutación BRCA (HR: 0,33), que obtienen un beneficio superior a las pacientes con estatus negativo/indeterminado.

Con todo lo expuesto en relación a los ensayos clínicos, los resultados obtenidos por mirvetuximab soravtansina son clínicamente relevantes, ya que el PROC en estadios avanzados es una enfermedad letal, en la que las quimioterapias disponibles actualmente ofrecen una eficacia limitada.

La principal base de seguridad para esta indicación proviene de cuatro ensayos clínicos (0401, 0403, 0416, 0417) (N=682). En la población del análisis primario, el 99 % de las pacientes experimentó un EA, el 91 % presentó EA relacionados con el medicamento del estudio y el 26 % presentó EA relacionados de grado  $\geq 3$ . Además, el 30 % de las pacientes reportó al menos un EA grave, y el 7 % un EA grave de grado  $\geq 3$ .

La proporción de pacientes que experimentaron TEAEs de cualquier grado y de cualquier causalidad fue similar entre los grupos de tratamiento con mirvetuximab soravtansina (96 %) y quimioterapia (94 %).

Por otro lado, las pacientes tratadas con mirvetuximab soravtansina reportaron menos trastornos de la sangre y del sistema linfático en comparación con la quimioterapia (3 % vs 25 %), con las mayores diferencias en neutropenia ( $< 1$  % vs 17 %) y anemia ( $< 1$  % vs 10 %).

405 de 682 pacientes (59%) desarrollaron EA oculares, la mayoría de gravedad leve o moderada, pero 75 pacientes (11%) presentaron una reacción ocular grave ( $\geq$  Grado 3) y 2 pacientes ( $< 1\%$ ) experimentaron un total de 3 eventos de Grado 4 (queratopatía y catarata). Estos son cambios transitorios y dependientes de la dosis, la cual se resuelve con el reemplazo normal del epitelio corneal (10-14 días).

Las reacciones adversas más comunes fueron visión borrosa en el 43% de los pacientes y queratopatía en el 29%. En la población del análisis primario, las reacciones oculares mejoraron total (53%) o parcialmente (38%) en la mayoría de los casos. No se documentó mejoría en 36 pacientes (9%).

El uso de gotas lubricantes y corticosteroides oftálmicos, junto con modificaciones de dosis, ayudó a minimizar la gravedad de las reacciones adversas y favoreció la recuperación de las pacientes. La mayoría no requirió modificaciones de dosis, pero se registraron retrasos en la dosis en el 24%, reducciones en el 15%, suspensión en el 4% e interrupción de la infusión en menos del 1%.

Por toda la información recogida en relación a la toxicidad ocular de mirvetuximab soravtansina, se recomienda realizar un examen oftalmológico (agudeza visual y lámpara de hendidura) antes del inicio del tratamiento. En pacientes con reacciones adversas oculares de Grado  $\geq 2$ , se deben realizar exámenes oftalmológicos adicionales como mínimo cada ciclo y según esté clínicamente indicado hasta la resolución o hasta que vuelvan a los valores basales.

Otra toxicidad habitual de los AC conjugados es la toxicidad pulmonar, en este caso la neumonitis. En la población de mirvetuximab soravtansina, se reportó en el 10% de las pacientes, frente a menos del 1% del grupo de quimioterapia. La mayoría de neumonitis fueron  $\leq$  Grado 2. En total, 6 pacientes presentaron neumonitis de Grado 3 y 1 paciente Grado 4. Una paciente falleció por insuficiencia respiratoria debido a la neumonitis.

La neuropatía periférica, es habitual en los fármacos antitubulina, como soravtansina. Hasta el 36% de las pacientes reportó neuropatía periférica la mayoría  $\leq$  Grado 2 (34%), mientras que sólo el 3% fue Grado  $\geq 3$ . En el grupo de mirvetuximab soravtansina, se reportó más incidencia de esta neuropatía (37% vs 23%).

La tasa de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) relacionados con el fármaco que llevaron a la discontinuación del tratamiento fue ligeramente menor en los pacientes tratados con mirvetuximab soravtansina en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia (6% y 9% respectivamente). Aunque los TEAEs oculares fueron frecuentes en los pacientes tratados con mirvetuximab soravtansina, menos del 1% suspendió el tratamiento por esta causa.

En general, la tasa de discontinuación por EA fue baja y menor en comparación con la quimioterapia, por lo que son EA manejables.

Por otro lado, las reducciones y retrasos en la dosis debido a TEA fueron comunes en los pacientes tratados con mirvetuximab soravtansina, siendo los trastornos oculares la causa más frecuente. En la población del análisis primario, el 50% de las pacientes experimentó al menos un TEAE que resultó en una reducción de dosis o en un retraso en la administración. Siendo los más comunes los trastornos oculares (26%), neutropenia (5%), neuropatía periférica (3%), trombocitopenia (3%) y neumonitis (3%).

En la población del análisis primario, 29 pacientes (4,3%) fallecieron durante el período de tratamiento y seguimiento de seguridad. De estas, 13 pacientes (2%) murieron debido a TEAEs. Se identificaron seis fallecimientos asociados a TEAEs de origen gastrointestinal, entre ellos, dos casos de obstrucción intestinal y otros relacionados con ascitis, obstrucción del intestino grueso, obstrucción del intestino delgado, perforación intestinal. Todos estos casos fueron atribuidos a la progresión de la enfermedad. Otros TEAEs con desenlace fatal incluyeron paro cardíaco y fallo respiratorio, disnea y sepsis neutropénica.

Dentro de este perfil, los eventos adversos oculares son los más relevantes; aunque en su mayoría fueron leves, manejables y reversibles.

La neumonitis fue la reacción adversa grave más frecuente, lo que es particularmente relevante debido a su potencial riesgo de mortalidad. La neuropatía periférica también fue común, y aunque la mayoría de los pacientes experimentaron una recuperación parcial, su manejo sigue siendo fundamental. En cuanto a la toxicidad hematológica, aunque la trombocitopenia y la neutropenia pueden generar complicaciones, mirvetuximab soravtansina mostró un perfil de mielosupresión más favorable en comparación con la quimioterapia.

En general, la base de datos de seguridad y la amplitud de la exposición son suficientes para caracterizar el perfil de seguridad de mirvetuximab soravtansina en pacientes con PROC y positivo para  $FR\alpha$ , dentro del contexto clínico de esta población de alto riesgo y mal pronóstico.

Entre las posibles alternativas terapéuticas, nos encontramos las que se han utilizado como brazo comparador de quimioterapia elegida por el investigador (topotecán, paclitaxel, PLD) en el ensayo MIRASOL, todas ellas como terapias preferentes descritas tanto en ESMO (33) como en NCCN (34). Cabe destacar que el 40% de las pacientes, no habían recibido como terapia previa un anti-VEGF, bevacizumab, lo que nos lleva a una incertidumbre en estas pacientes, y si en terapias previas podrían haberse tratado con quimioterapia más un anti-VEGF.

En el año 2014, en el estudio AURELIA (35), se estudió el beneficio de añadir bevacizumab junto a la quimioterapia en pacientes con PROC. El estudio AURELIA fue un ensayo clínico fase III, abierto y aleatorizado, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con PROC. Se incluyeron 361 pacientes, quienes fueron asignadas a recibir quimioterapia sola o combinada con bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas) La quimioterapia fue seleccionada por los investigadores entre tres opciones: PLD, paclitaxel semanal o topotecán. Además, se permitió el cambio a bevacizumab en pacientes que inicialmente recibieron solo quimioterapia tras la progresión de la enfermedad.

Los resultados mostraron que la combinación de bevacizumab con quimioterapia mejoró significativamente la SLP con una mediana de 6,7 meses en comparación con 3,4 meses en el grupo de quimioterapia sola, HR: 0,48,  $p < 0,001$ .

Asimismo, la ORR fue mayor en el grupo de bevacizumab 27,3% frente a 11,8%,  $p < 0,001$ . Sin embargo, la SG no mostró una diferencia estadísticamente significativa, con una mediana de 16,6 meses en el grupo de bevacizumab y 13,3 meses en el de quimioterapia sola (HR: 0,85;  $p = 0,174$ ). Este resultado podría deberse al diseño del estudio, que permitió el cruce de pacientes del grupo de quimioterapia sola a bevacizumab tras la progresión. Los sesgos de este estudio fueron que la SLP fue medida por los investigadores y que no se incluyera un tercer brazo comparador con bevacizumab.

Poveda et al. (36) realizó el estudio de forma exploratoria para todas las cohortes del estudio AURELIA: para SLP paclitaxel (10,4 vs 3,9 meses, HR: 0,46), PLD (5,4 vs 3,5 meses, HR: 0,57) y topotecán (5,8 vs 2,1 meses, HR: 0,32). En cuanto a la ORR, paclitaxel mostró la mayor diferencia (53% vs 30%), seguido de topotecán (17% vs 0%) y PLD (13,7% vs 7,8%). Aunque no se encontró una diferencia significativa en la SG en términos generales, la cohorte de paclitaxel presentó una tendencia favorable (22,4 vs 13,2 meses, HR: 0,65), esto puede deberse como dicen los autores parcialmente al efecto de confusión generado por la administración de bevacizumab tras la progresión de la enfermedad en el brazo de control de quimioterapia.

Posteriormente Bamias et al. (37), en su trabajo post hoc comparó tres grupos: pacientes que recibieron solo quimioterapia, pacientes que recibieron bevacizumab después de la progresión de la enfermedad y pacientes que recibieron bevacizumab junto con la quimioterapia desde el inicio del ensayo AURELIA, para así determinar si bevacizumab tenía influencia en la SG. Los resultados mostraron que bevacizumab redujo significativamente el riesgo de muerte en comparación con la quimioterapia sola, con una reducción del 32% cuando se administró desde el inicio (HR 0,68) y del 40% cuando se administró tras la progresión (HR 0,60). En conjunto, recibir bevacizumab en cualquier momento redujo el riesgo de muerte en un 34% (HR 0,66;  $p = 0,001$ ). Destacar la toxicidad del esquema de QT + bevacizumab, con los EA conocidos de hipertensión, neuropatía periférica y riesgo de perforación GI, en este estudio AURELIA en el brazo de QT+ bevacizumab hubo hasta un 40% de suspensiones, motivadas especialmente por hipertensión grado  $\geq 2$ .

Todo lo comentado anteriormente, paclitaxel con bevacizumab es una opción a tener en cuenta en estas pacientes con PROC, y con máximo 2 líneas de tratamiento previo.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (38) 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, se aplicaría con la consideración de que mirvetuximab soravtansina en monoterapia es un tratamiento no curativo para cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad de  $FR\alpha$ . De acuerdo con este sistema de clasificación, la magnitud de beneficio clínico de la combinación, puesta de manifiesto en el estudio MIRASOL utilizando el formulario 2a (para) obtiene una puntuación de "3" en una escala de 1 a 5 (donde 4 y 5 representan un beneficio clínico relevante o sustancial), basado en  $HR \leq 0,70$  Y ganancia SG  $\geq 3$ -<5 meses, HR: 0,67 y 3,7 meses ganados. Por ello, se considera beneficio moderado. Podrá mejorar de puntuación si demuestra una mejora en la calidad de vida y/o una reducción de las toxicidades de grado 3-4 respecto a la quimioterapia.

La comparación entre distintos fármacos para una patología específica, como en este caso el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario resistente al platino (PROC) con mirvetuximab soravtansina frente a paclitaxel con bevacizumab, resulta compleja debido a las diferencias en los criterios de inclusión y las características demográficas de los ensayos clínicos.

En primer lugar, es imprescindible realizar el test FOLRI IHC para confirmar la positividad de  $FR\alpha$  (receptor de folato alfa). Como se ha observado, este test debe ser realizado e interpretado por profesionales expertos, ya que la eficacia de mirvetuximab soravtansina está directamente relacionada con un nivel de positividad de  $FR\alpha$  superior al 75%. En pacientes con un porcentaje menor, los resultados no son favorables como resultó en estudio de soporte FORWARD 1. Por tanto, es crucial no solo disponer del test, sino también contar con personal capacitado para su correcta interpretación.



En segundo lugar, es importante analizar los perfiles de toxicidad de ambos tratamientos. Por un lado, las toxicidades asociadas a paclitaxel con bevacizumab son bien conocidas y manejables, dada la amplia experiencia acumulada por los oncólogos con estos fármacos a lo largo de los años. Por otro lado, mirvetuximab soravtansina presenta toxicidades menos familiares, como queratitis y conjuntivitis, que requieren un manejo especializado. Las pacientes tratadas con este fármaco deben someterse a controles oftalmológicos periódicos y utilizar tratamientos coadyuvantes, como lágrimas artificiales, sueros autólogos y corticoides oftálmicos. Además, no debe pasarse por alto la neuropatía periférica observada en algunas pacientes.

Finalmente, en cuanto a los resultados en salud, paclitaxel con bevacizumab, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 10,4 meses, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 53% y una mediana de supervivencia global (SG) de 22,4 meses. En cambio, para mirvetuximab soravtansina, en la población global, la mediana de SLP fue de 5,91 meses, con una ORR del 36,1% y una mediana de SG de 16,46 meses. En el subgrupo de pacientes naive a bevacizumab, estos valores mejoraron a una SLP de 7,03 meses, una ORR del 41% y una mediana de SG de 20,24 meses.

Teniendo en cuenta estos datos, y con la debida precaución al tomar decisiones terapéuticas, en pacientes que no hayan recibido previamente bevacizumab, la combinación de bevacizumab y paclitaxel podría valorarse como una opción de tratamiento.

Siempre que se confirme una positividad de FR  $\alpha$  superior al 75%, podría considerarse el uso de mirvetuximab soravtansina especialmente en aquellas pacientes que no sean candidatas a recibir una terapia con bevacizumab combinado con otro agente quimioterápico.

En resumen, la elección del tratamiento debe basarse en una evaluación individualizada, considerando tanto las características moleculares del tumor como el perfil de toxicidad y los resultados clínicos de cada fármaco, ya que puede existir pacientes que se encuentren en el contexto de recibir ambas terapias, y no hay ninguna comparación realizada entre ellas.

## Conclusión

Mirvetuximab soravtansina para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el FR  $\alpha$  y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico ha demostrado ser superior a quimioterapia (paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada y topotecán) en términos de SLP (objetivo primario), con una mediana de 5,62 meses frente a 3,98 meses (HR=0,65, IC95% (0,521-0,808)), en SG (objetivo secundario clave) con una mediana de 16,46 meses frente a 12,75 meses (HR=0,67, IC95% (0,504-0,885)), y en ORR por comité independiente de 36,1% frente al 14,6%. Por otro lado, no se ha demostrado un beneficio en la calidad de vida, con los datos obtenidos a fecha de corte de datos del 27 de octubre de 2023. Además, los sesgos debido al diseño abierto del estudio MIRASOL tienen un impacto permanente en los resultados del estudio y no se pueden cuantificar con precisión.

El perfil de toxicidad fue, en general, similar con el del comparador con un mayor porcentaje de EA y EA graves en el grupo de quimioterapia. Hubo un 8 % de diferencia de abandonos de tratamiento debidos a EA a favor de mirvetuximab soravtansina. Los EA que pueden basarse en el mecanismo de acción de mirvetuximab soravtansina, incluyeron los EA oculares, neumonitis y neuropatía periférica; con vigilancia a la toxicidad oftálmica que requiere un manejo especializado y seguimiento oftalmológico periódico con tratamientos coadyuvantes, como lágrimas artificiales, sueros autólogos y corticoides oftálmicos por parte de las pacientes tratadas en el brazo de mirvetuximab soravtansina. Pese a esto, los EA fueron manejables, aparecieron en los primeros ciclos y la mayoría de estos EA desaparecieron con el tiempo y tratamiento. Por ello es importante recordar que la dosis recomendada de mirvetuximab soravtansina es de 6 mg/kg de peso corporal ideal ajustado (PCIA), y hay que realizar el cálculo en cada administración para evitar posibles errores de administración y seguridad que pudiesen afectar a las pacientes.

Teniendo en cuenta el beneficio clínico, el diseño del ensayo clínico pivotal y las alternativas terapéuticas disponibles, mirvetuximab soravtansina se presenta como una opción para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) (positividad de FR $\alpha$   $\geq$  75%) y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos. En el ensayo clínico pivotal, ha demostrado superioridad frente a paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada y topotecán. Teniendo en cuenta la mayor experiencia clínica de uso de la combinación de bevacizumab y paclitaxel, en pacientes que no hayan recibido previamente bevacizumab, dicha combinación es una opción de tratamiento, sin existir comparación frente a mirvetuximab soravtansina.

Por ello, la selección del tratamiento debe basarse en un enfoque individualizado, priorizando aquel que ofrezca el mayor beneficio para cada paciente en función de sus características clínicas, como la positividad de FR $\alpha$ , y sus necesidades específicas. La estrategia terapéutica debe considerar, además, la minimización de los EA, teniendo en cuenta el perfil de toxicidad de cada fármaco.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Javier Álvarez Criado.** Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario La Paz.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación española frente al cáncer (AECC) y la Asociación de Afectadas de cáncer de ovario (ASACO) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla A1.** Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

| Nombre                                | Mirvetuximab soravtansina (ELAHERE®)  | Paclitaxel  | Doxorrubicina liposomal pegilada (PLD) (CAELYX®)  | Topotecán  | Paclitaxel + bevacizumab   |
|---------------------------------------|---|---|---|--|--|
| <b>Presentación</b>                   | Concentrado para solución para perfusión  | Concentrado para solución para perfusión  | Concentrado para solución para perfusión  | Concentrado para solución para perfusión   | Concentrado para solución para perfusión   |
| <b>Posología</b>                      | 6 mg/kg de peso corporal ideal ajustado (PCIA) administrada una vez a la semana en un ciclo de 3 semanas  | 80 mg/m2 administrado semanalmente en un ciclo de 4 semanas   | 40 mg/m2 administrada una vez a la semana en un ciclo de 4 semanas  | 4mg/m2 administrado los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o durante 5 días consecutivos a 1,25 mg/m2 los días 1 a 5 de cada ciclo de 21 días                       | -Paclitaxel: 80 mg/m2 administrado semanalmente en un ciclo de 4 semanas<br><br>-Bevacizumab: 10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas  |
| <b>Indicación aprobada en FT o no</b> | Indicado en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ) y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos. | Indicado en:<br><br>- En primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, paclitaxel está indicado, en combinación con cisplatino, para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de ovario o con enfermedad residual (> 1 cm), tras laparotomía inicial.<br><br>-En segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, paclitaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso de la terapia estándar con derivados del platino. | Indicado para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino. | Indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma de ovario metastásico después del fracaso del tratamiento de primera línea o posterior. | Indicado para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado resistente a platino en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorrubicina liposomal pegilada, platino. |
| <b>Eventos adversos frecuentes</b>    | Queratopatía, visión borrosa, náuseas, vómitos, estreñimiento, neutropenia, anemia y trombocitopenia  | Neutropenia, alopecia, náuseas, vómitos, mialgias, artralgias, fatiga. y la neuropatía  | Síndrome palmo-plantar (eritrodisestesia), estomatitis, mucositis, náuseas, vómitos, fatiga,  | Efectos fisiológicos derivados de la supresión de la testosterona como sofocos, fatiga, aumento  | -Paclitaxel: Neutropenia, alopecia, náuseas, vómitos, mialgias, artralgias, fatiga. y la neuropatía periférica. Además,  |

|   |  |  |  |   |   |
|---|--|--|--|---|---|
|   |  | periférica. Además, puede causar reacciones de hipersensibilidad agudas. | alopecia neutropenia. Aunque el riesgo de cardiotoxicidad es menor comparado con doxorubicina estándar, se debe seguir monitorizando la función cardíaca en tratamientos prolongados o acumulativos. | de peso, ginecomastia, disfunción eréctil.  | puede causar reacciones de hipersensibilidad agudas.<br><br>-Bevacizumab:hipertensión arterial, proteinuria, hemorragias leves (como epistaxis), retraso en la cicatrización de heridas, y un mayor riesgo de perforación gastrointestinal.Otros efectos posibles son la fatiga, dolor abdominal y cefalea. |
| <b>Otras características as diferencias</b> | Administración en Hospital de día cada 3 semanas | Administración en Hospital de día semanalmente                           | Administración en Hospital de día cada 4 semanas   | Administración en Hospital de día los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o los días 1 a 5 de cada ciclo de 21 días | Administración en Hospital de día semanalmente para paclitaxel y cada 2 semanas o 3 semanas para bevacizumab  |



**Tabla A2.** Características demográficas y de la enfermedad (ITT).

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



**Table 1. (Continued.)**

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

\* Percentages may not total 100 because of rounding. MIRV denotes mirvetuximab soravtansine-gynx, and PARP poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase.

† Race and ethnic group were reported by the participants.

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

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

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

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

## Referencias

1. Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024
2. Dalmartello, M., La Vecchia, C., Bertuccio, P., Boffetta, P., Levi, F., Negri, E., & Malvezzi, M. (2022). European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 33(3), 330–339.
3. El cáncer en cifras | SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
4. Duggan, M. A., Anderson, W. F., Altekruse, S., Penberthy, L., & Sherman, M. E. (2016). The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program and Pathology. *The American Journal Of Surgical Pathology*, 40(12), e94-e102. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000749>
5. González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2023;34(10):833-848. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534\(23\)00797-4](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(23)00797-4)
6. Reid F et al. The World Ovarian Cancer Coalition Every Woman Study: identifying challenges and opportunities to improve survival and quality of life. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(2):238-44.
7. Cobb, L. P., Gaillard, S., Wang, Y., Shih, I.eM., & Secord, A. A. (2015). Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms. *Gynecologic oncology research and practice*, 2, 1. <https://doi.org/10.1186/s40661-015-0008-z>
8. O'Shannessy, D. J., Somers, E. B., Smale, R., & Fu, Y. S. (2013). Expression of folate receptor- $\alpha$  (FRA) in gynecologic malignancies and its relationship to the tumor type. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 32(3), 258–268. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3182774562>
9. Weiderpass E, Tyczynski JE. Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and Without a BRCA1/2 Mutation. *Mol Diagn Ther*. 2015 Dec;19(6):351-64. doi: 10.1007/s40291-015-0168-x. PMID: 26476542.
10. Xu K, Yang S, Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with metaanalysis. *Oncotarget* [Internet]. 2016;8(1):19-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27690218>
11. Quesada, S., Penault-Llorca, F., Matias-Guiu, X., Banerjee, S., Barberis, M., Coleman, R. L., Colombo, N., DeFazio, A., McNeish, I. A., Nogueira-Rodrigues, A., Oaknin, A., Pignata, S., Pujade-Lauraine, É., Rouleau, É., Ryška, A., Van Der Merwe, N., Van Gorp, T., Vergote, I., Weichert, W., Wu, X., ... expert consensus group (2025). Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: Global expert consensus on testing and a comparison of companion diagnostics. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 215, 115169. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.115169>
12. Ratnaparkhi, R., Javellana, M., Jewell, A., & Spoozak, L. (2024). Evaluation of Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Cancer. *Current treatment options in oncology*, 25(2), 237–260. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01176-6>
13. Roma, C., Esposito Abate, R., Sacco, A., Califano, D., Arenare, L., Bergantino, F., Pisano, C., Cecere, S. C., Scambia, G., Lorusso, D., Artioli, G., Tasca, G., Spina, A., Russo, D., Gadducci, A., De Angelis, C., Bologna, A., Marchini, S., Capoluongo, E. D., Perrone, F., ... Normanno, N. (2024). Harmonization of homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer: Results from the MITO16A/MaNGO-OV2 trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 206, 114127. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114127>
14. Llorca, G., Chirivella, I., Morales, R., Serrano, R., Sanchez, A. B., Teulé, A., Lastra, E., Brunet, J., Balmaña, J., Graña, B., & SEOM Hereditary Cancer Working Group (2015). SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 17(12), 956–961. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1435-3>
15. Crane, L. M., Arts, H. J., van Oosten, M., Low, P. S., van der Zee, A. G., van Dam, G. M., & Bart, J. (2012). The effect of chemotherapy on expression of folate receptor-alpha in ovarian cancer. *Cellular oncology (Dordrecht, Netherlands)*, 35(1), 9–18. <https://doi.org/10.1007/s13402-011-0052-6>
16. Gonzalez-Ochoa, E., Veneziani, A. C., & Oza, A. M. (2023). Mirvetuximab Soravtansinain Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 17, 11795549231187264. <https://doi.org/10.1177/11795549231187264>
17. Dilawari, A., Shah, M., Ison, G., Gittleman, H., Fiero, M. H., Shah, A., Hamed, S. S., Qiu, J., Yu, J., Manheng, W., Ricks, T. K., Pragani, R., Arudchandran, A., Patel, P., Zaman, S., Roy, A., Kalavar, S., Ghosh, S., Pierce, W. F., Rahman, N. A., ... Amiri-Kordestani, L. (2023). FDA Approval Summary: Mirvetuximab Soravtansine-Cynx for FR $\alpha$ -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 29(19), 3835–3840. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0991>



18. NCCN Clinical Practice Guidelines in ONcology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. 2025; Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)
19. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Vol. 10, Nature Reviews Clinical Oncology. 2013. p. 211–24.
20. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, Varela MQ, Rubio MJ, Barretina-Ginesta MP, González-Martín A. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021 May;23(5):961-968. doi: 10.1007/s12094-020-02545-x. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515422; PMCID: PMC8058000
21. Monk, B. J., Barretina-Ginesta, M. P., Pothuri, B., Vergote, I., Graybill, W., Mirza, M. R., McCormick, C. C., Lorusso, D., Moore, R. G., Freyer, G., O’Cearbhaill, R. E., Heitz, F., O’Malley, D. M., Redondo, A., Shahin, M. S., Vulsteke, C., Bradley, W. H., Haslund, C. A., Chase, D. M., Pisano, C., ... González-Martín, A. (2024). Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 35(11), 981–992. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2241>
22. DiSilvestro, P., Banerjee, S., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B. G., Oaknin, A., Friedlander, M., Lisyanskaya, A., Floquet, A., Leary, A., Sonke, G. S., Gourley, C., Oza, A., González-Martín, A., Aghajanian, C., Bradley, W., Mathews, C., Liu, J., McNamara, J., Lowe, E. S., ... SOLO1 Investigators (2023). Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 41(3), 609–617. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549>
23. Monk, B. J., Parkinson, C., Lim, M. C., O’Malley, D. M., Oaknin, A., Wilson, M. K., Coleman, R. L., Lorusso, D., Bessette, P., Ghamande, S., Christopoulou, A., Provencher, D., Prendergast, E., Demirkiran, F., Mikheeva, O., Yeku, O., Chudecka-Glaz, A., Schenker, M., Littell, R. D., Safra, T., ... Kristeleit, R. S. (2022). A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 40(34), 3952–3964. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01003>
24. Trimble, E. L., Adams, J. D., Vena, D., Hawkins, M. J., Friedman, M. A., Fisherman, J. S., Christian, M. C., Canetta, R., Onetto, N., & Hayn, R. (1993). Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 11(12), 2405–2410. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.12.2405>
25. Markman, M., Hall, J., Spitz, D., Weiner, S., Carson, L., Van Le, L., & Baker, M. (2002). Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 20(9), 2365–2369. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.09.130>
26. Sehouli, J., Stengel, D., Harter, P., Kurzeder, C., Belau, A., Bogenrieder, T., Markmann, S., Mahner, S., Mueller, L., Lorenz, R., Nugent, A., Wilke, J., Kuznik, A., Doering, G., Wischnik, A., Sommer, H., Meerpohl, H. G., Schroeder, W., Lichtenegger, W., & Oskay-Oezcelik, G. (2011). Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 29(2), 242–248. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.8911>
27. Gordon, A. N., Tonda, M., Sun, S., Rackoff, W., & Doxil Study 30-49 Investigators (2004). Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. Gynecologic oncology, 95(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.07.011>
28. Pujade-Lauraine, E., Ledermann, J. A., Selle, F., Gebski, V., Penson, R. T., Oza, A. M., Korach, J., Huzarski, T., Poveda, A., Pignata, S., Friedlander, M., Colombo, N., Harter, P., Fujiwara, K., Ray-Coquard, I., Banerjee, S., Liu, J., Lowe, E. S., Bloomfield, R., Pautier, P., ... SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators (2017). Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. Oncology, 18(9), 1274–1284. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2)
29. Ficha técnica de Mirvetuximab soravtansina (Elahere®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/elahere-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/elahere-epar-product-information_es.pdf) (actualizada 14/02/2025)
30. European Public Assessment Report (EPAR) de Mirvetuximab soravtansina (Elahere®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf)
31. Orphan Maintenance Assessment Report. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/elahere-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/elahere-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)
32. Moore, K. N., Angelergues, A., Konecny, G. E., García, Y., Banerjee, S., Lorusso, D., Lee, J. Y., Moroney, J. W., Colombo, N., Roszak, A., Tromp, J., Myers, T., Lee, J. W., Beiner, M., Cosgrove, C. M., Cibula, D., Martin, L. P., Sabatier, R., Buscema, J., Estévez-García, P., ... Gynecologic Oncology Group Partners and the European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (2023). Mirvetuximab



- Soravtansinain FR  $\alpha$  -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*, 389(23), 2162–2174. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309169>
33. González-Martín, A., Harter, P., Leary, A., Lorusso, D., Miller, R. E., Pothuri, B., Ray-Coquard, I., Tan, D. S. P., Bellet, E., Oaknin, A., & Ledermann, J. A. (2023). Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 34(10), 833–848. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011>
34. (S/f). Nccn.org. Recuperado el 4 de marzo de 2025, de [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)
35. Pujade-Lauraine, E., Hilpert, F., Weber, B., Reuss, A., Poveda, A., Kristensen, G., Sorio, R., Vergote, I., Witteveen, P., Bamias, A., Pereira, D., Wimberger, P., Oaknin, A., Mirza, M. R., Follana, P., Bollag, D., & Ray-Coquard, I. (2014). Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(13), 1302–1308. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.51.4489>
36. Poveda, A. M., Selle, F., Hilpert, F., Reuss, A., Savarese, A., Vergote, I., Witteveen, P., Bamias, A., Scotto, N., Mitchell, L., & Pujade-Lauraine, E. (2015). Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(32), 3836–3838. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.1408>
37. Bamias, A., Gibbs, E., Khoon Lee, C., Davies, L., Dimopoulos, M., Zagouri, F., Veillard, A.-S., Kosse, J., Santaballa, A., Mirza, M. R., Tabaro, G., Vergote, I., Bloemendal, H., Lykka, M., Floquet, A., GebSKI, V., & Pujade-Lauraine, E. (2017). Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial. *Annals of Oncology*, 28(8), 1842–1848. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx228>
38. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO Magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Annals of Oncology* 2017; 28:2340-66

