

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
 IPT-205/V1/28112023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de cemiplimab (Libtayo®) en monoterapia para el tratamiento del cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente y en progresión durante o después de quimioterapia basada en platino

Fecha de publicación: 28 de noviembre de 2023

## Índice

Introducción .....	1
Cemiplimab (Libtayo®).....	3
Farmacología .....	3
Eficacia (17,18,19) .....	3
Resultados .....	9
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	14
Seguridad (17) .....	14
Inmunogenicidad.....	16
Valoración del beneficio clínico .....	16
Discusión .....	17
Conclusión .....	21
Grupo de expertos .....	23
Anexo.....	24
Referencias.....	26

## Introducción

El cáncer de cuello uterino, también llamado cáncer cervical o cáncer de cérvix (CC), se origina en las células que recubren al cuello uterino. La mayoría de los tumores se localizan en la unión entre el exocérnix y el endocérnix, denominada zona de transformación o unión escamocolumnar. El carcinoma de células escamosas constituye el subtipo histológico más frecuente (70-80%) de los CC seguido del adenocarcinoma (20-25%) (1,2). Existen histologías infrecuentes (<5%) que incluyen al carcinoma neuroendocrino de cérvix, adenosarcoma y leiomiomas, carcinoma neuroendocrino o el adenoescamoso entre otros (1). También pueden aparecer tumores primarios no epiteliales como sarcomas o linfomas, aunque es muy raro. El CC adenoescamoso avanzado se ha asociado con peor pronóstico comparado con estadios tempranos y otros subtipos histológicos (3), con una tasa de supervivencia significativamente



menor que aquellas mujeres con carcinoma de células escamosas o con adenocarcinoma (4), si bien, con la quimiorradioterapia, no se han evidenciado diferencias tras tratamiento radical (5,6).

Los dos sistemas de clasificación utilizados son el TNM y el de la FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) estando este segundo más extendido (7). El CC se clasifica clínicamente según el tamaño del tumor, la afectación vaginal o parametrial, la extensión de la vejiga/recto, la afectación ganglionar y las metástasis a distancia. El principal factor pronóstico es el estadio tumoral (2). La evaluación de los factores pronósticos incluye el estadio, el tamaño del tumor, la profundidad de la invasión estromal, la afectación ganglionar, la invasión del espacio linfovascular y el subtipo histológico.

La infección crónica por el virus del papiloma humano (VPH) es la causa en más del 99% de los CC. Hasta un 90% de las infecciones por VPH se eliminan sin tratamiento durante los 2 primeros años, y sólo aquellas que se cronifican pueden dar lugar a lesiones precancerosas que progresan a cáncer invasivo. Los subtipos 16 y 18 del VPH son los responsables aproximadamente del 70% de todos los carcinomas escamosos y del 90% de los adenocarcinomas (1,2). Los CC VPH negativos son casi todos adenocarcinomas con una etiología poco clara (8), con mecanismos etiopatogénicos independientes, como mutaciones en la vía PI3K-AKT, entre otras. Otros factores de riesgo son el tabaquismo, algunas infecciones de transmisión sexual, un mayor número de partos, la edad temprana de inicio del coito, haber tenido numerosas parejas sexuales, el uso prolongado de anticonceptivos orales y tener inmunosupresión crónica (9).

Aunque el CC es una enfermedad que se puede prevenir debido a la vacunación contra el VPH y a los programas de cribado, sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres, aunque presenta grandes diferencias a nivel global en función del acceso a estos programas. El CC es la 4ª neoplasia más frecuente a nivel global y la 9ª en Europa (10). Adicionalmente, es la primera neoplasia más frecuente en países subdesarrollados, superando al cáncer de mama en regiones como África Oriental y en 2020 ocupó el 2º lugar como la principal causa de muerte por cáncer en mujeres jóvenes de entre 20 y 39 años (11). En Europa, la incidencia (tasa estandarizada por edad por 100.000) oscila entre 7 en Europa occidental y 14,5 en Europa oriental (10). La tasa de mortalidad en Europa (por 100.000) oscila entre 2,1 (Norte) y 6,6 (Centro/Este), con cerca de 26.000 muertes en 2018 (12). En España fue la 3ª neoplasia ginecológica en incidencia y mortalidad en el 2020, con un total de 673 fallecidas (13). Para el año 2023, se estima que se diagnosticarán en España 2.326 nuevos casos de CC (13). Las tasas de supervivencia a 5 años con el tratamiento adecuado disminuyen con el estadio al diagnóstico, es mayor del 90% en estadio I, llegando a ser del 15-17% para la enfermedad metastásica (14).

El objetivo del tratamiento de la enfermedad metastásica es aumentar la supervivencia, controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Las opciones de tratamiento para el CC van a depender del estado funcional, las líneas de tratamiento previo, el lugar de la recurrencia de la enfermedad, así como de las preferencias de las pacientes (2), que incluyen la cirugía, radioterapia y quimioterapia solas o en combinación, según el estadio de la enfermedad (1,9,15). El tratamiento estándar de quimioterapia en primera línea de la enfermedad metastásica, se basa en cisplatino y paclitaxel. En pacientes que han recibido cisplatino previamente o con ciertas comorbilidades, se puede valorar la combinación de carboplatino y paclitaxel. En caso de deterioro de la función renal se puede optar por un esquema no basado en platino con topotecán y paclitaxel. Bevacizumab también forma parte del tratamiento estándar en primera línea de la enfermedad metastásica, en pacientes sin contraindicaciones (1,2,9).

Aproximadamente el 30% de las pacientes con CC tendrán una recaída, a pesar de haber recibido un tratamiento óptimo; hasta un 75% ocurren en los 2-3 años siguientes al diagnóstico. Las localizaciones más frecuentes de las recaídas son pélvica y ganglionar paraaórtica. En pacientes con recurrencia local, se recomienda la resección quirúrgica si es posible. La combinación de radioterapia con quimioterapia es una alternativa en pacientes no candidatas a cirugía y que no han recibido radioterapia previa. En mujeres con CC recurrente no candidatas a cirugía y aquellas que presentan



enfermedad metastásica es de elección el tratamiento sistémico con bevacizumab en las pacientes candidatas a recibirlo (2).

Recientemente pembrolizumab en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab ha sido autorizado en la Unión Europea para el tratamiento del CC persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación positiva combinada CPS (*combined positive score*)  $\geq 1$  (16) y cemiplimab en monoterapia para el tratamiento del CC metastásico o recurrente y en progresión durante o después de tratamiento con quimioterapia basada en platino (17).

## Cemiplimab (Libtayo®)

Cemiplimab (Libtayo®) ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento del cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente en mujeres adultas y en progresión durante o después de tratamiento con quimioterapia basada en platino (18).

Libtayo® se presenta como concentrado para solución para perfusión (50 mg/ml), cada vial contiene 350 mg de cemiplimab en 7 ml.

La dosis recomendada de cemiplimab es de 350 mg cada 3 semanas, administrada en perfusión intravenosa durante 30 minutos. Este régimen de dosificación está actualmente aprobado, además, para el tratamiento del carcinoma cutáneo de células escamosas, carcinoma basocelular y carcinoma de pulmón no microcítico (18). El tratamiento puede continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se recomiendan reducciones de dosis. Puede ser necesario el retraso de la dosis o la interrupción del tratamiento en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr de 15 a 29 ml/min) (18).

No hay datos disponibles sobre el uso de cemiplimab en mujeres embarazadas por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben evitar la concepción de forma eficaz durante el tratamiento con cemiplimab y durante al menos 6 meses después de la última dosis de cemiplimab. Se desconoce si cemiplimab se secreta en la leche humana (18).

## Farmacología

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. La unión de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan mediante células presentadoras de antígeno, pueden expresarse en células tumorales y otras células en el microentorno del tumor, dando como resultado la inhibición de la función de las células T como la proliferación, secreción de citocinas y actividad citotóxica. Cemiplimab potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, a través del bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2 (18).

## Eficacia (17,18,19)

La eficacia de cemiplimab para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente en progresión durante o después de quimioterapia basada en platino con o sin bevacizumab, se basa en los resultados del ensayo pivotal R2810-ONC-1676 (Estudio 1676, EMPOWER-Cervical-1) de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico, de dos grupos de tratamiento, cemiplimab vs. quimioterapia elegida por el investigador (pemetrexed, topotecán, irinotecán, gemcitabina o vinorelbina). Las pacientes se seleccionaron independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. El ensayo fue diseñado para evaluar superioridad.

Como criterios de inclusión destacar que las pacientes eran  $\geq 18$  años con cáncer de cuello uterino escamoso, adenocarcinoma o adenoescamoso (aunque posteriormente tras la enmienda 5 del protocolo sólo se incluyeron pacientes con histología de células escamosas, confirmado por revisión patológica local, recurrente, persistente y/o metastásico, sin opción de tratamiento con intención curativa (cirugía o radioterapia con o sin quimioterapia). Las pacientes debían presentar al menos una lesión medible según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) ( $\geq 10$  mm medida por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) o  $\geq 20$  mm con radiografía de tórax y ganglios linfáticos  $>15$  mm en eje corto), con estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 o 1, con adecuada función renal, hepática y medular y esperanza de vida de más de 12 semanas. Las pacientes presentaban progresión o recurrencia del tumor después de recibir quimioterapia con platino con o sin bevacizumab.

Se excluyeron del estudio mujeres candidatas a exenteración pélvica, mujeres con metástasis cerebrales activas no tratadas, antecedentes de neumonitis o enfermedad autoinmune activa que hubiese requerido tratamiento sistémico en los 5 años previos, o alguna condición médica que precisara tratamiento sistémico inmunosupresor o en tratamiento en las 4 semanas previas a la aleatorización (p. ej., glucocorticoides  $>10$  mg de prednisona/día o equivalente). Tampoco se incluyeron pacientes con infección activa bacteriana, viral, fúngica o micobacteriana. También se excluyeron del estudio pacientes que hubiesen recibido tratamiento previo con anti-PD-1 o anti-PD-L1 u otros inmunomoduladores sistémicos (p.ej., vacunas terapéuticas, tratamientos con citocinas (exceptuando el factor estimulante de colonias de granulocitos o eritropoyetina), o un agente dirigido a otro receptor de células T estimulador o co-inhibidor (p. ej., CTLA-4, OX-40, CD137) en las 4 semanas previas a la aleatorización, mujeres que hubiesen presentado efectos adversos inmunomediados (EAim) de cualquier grado en los 90 días anteriores o toxicidad que llevó a suspender el agente inmunomodulador, así como pacientes con antecedentes de trasplante de órgano sólido, mujeres embarazadas o lactantes, y aquellas que hubieran recibido tratamiento previo con idelalisib.

Un total de 608 pacientes fueron aleatorizadas (1:1), 304 al brazo de cemiplimab y 304 al brazo de quimioterapia elegido por el investigador:

- Brazo experimental (n=304): cemiplimab 350 mg cada 3 semanas hasta 16 ciclos de tratamiento de 6 semanas cada uno (máximo de 96 semanas de tratamiento)
- Brazo control (n=304): quimioterapia a elección del investigador. El investigador seleccionó uno de los 4 esquemas siguientes de quimioterapia administrados por vía intravenosa antes de la aleatorización:
  1. Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> el día 1, cada 3 semanas (n=111).
  2. Topotecán 1,0 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 a 5, cada 3 semanas (n=21) o irinotecán 100 mg/m<sup>2</sup> semanalmente (durante 4 semanas) seguido de 10 a 14 días de descanso (1 ciclo corresponde a 6 semanas (n=19)).
  3. Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8, cada 3 semanas (n=121).
  4. Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8, cada 3 semanas (n=32).

No se permitió el cruce de pacientes entre los brazos de tratamiento a la progresión.

Las pacientes de ambos grupos recibieron hasta 96 semanas de tratamiento (hasta 16 ciclos de 6 semanas cada uno) o hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. En las pacientes del brazo de cemiplimab se permitió el tratamiento más allá de la progresión en pacientes sin problemas de seguridad relacionados con cemiplimab, sin progresión rápida de su enfermedad y con buen estado funcional ECOG. En caso de una nueva progresión tras la reanudación del tratamiento ( $\geq 30\%$  de aumento de la carga tumoral desde el momento de la enfermedad progresiva inicial según los criterios RECIST (esto incluye un aumento en la suma de todas las lesiones diana y/o el desarrollo de nuevas lesiones) cemiplimab debía interrumpirse.

Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas a partir de entonces. El investigador decidió si las imágenes se realizaban por TC o RM, pero las evaluaciones posteriores debían realizarse utilizando la misma modalidad.

La aleatorización se estratificó según la histología (carcinoma de células escamosas vs. adenocarcinoma), región geográfica (América del Norte vs. Asia vs. resto del mundo). La histología adenoescamosa se consideró adenocarcinoma a efectos de estratificación. La aleatorización también se estratificó en función de si las pacientes habían recibido o no tratamiento previo con bevacizumab (sí vs. no) y su estado funcional ECOG (0 vs. 1), si bien, estos dos criterios no se incluyeron en el modelo estadístico para la variable principal.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG) en las pacientes con cáncer de células escamosas de cuello uterino (CCE, por sus siglas en inglés) y en la población total por intención de tratar (ITT). Las variables secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO) (respuesta parcial [RP] + respuesta completa [RC]) según los criterios RECIST 1.1. y la duración de la respuesta (DR) evaluadas por el investigador y la calidad de vida utilizando el cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer-Core 30 (EORTC QLQ-C30). La evaluación de la inmunogenicidad, la farmacocinética y la expresión de PD-L1 en células tumorales determinada con el test VENTANA SP263, fueron variables exploratorias.

La evaluación de las variables de eficacia fue jerarquizada, de tal forma que, si la SG era estadísticamente significativa en los pacientes con CCE, entonces el análisis de SG se realizaría en la población general mediante una prueba de rango logarítmico estratificada utilizando los factores de estratificación (histología y región geográfica) y posteriormente se evaluarían la SLP y la TRO.

Se planificaron 2 análisis intermedios (AI) además del análisis final (AF). Se presentaron los resultados del segundo análisis intermedio (AI2), con fecha de corte de datos de 4 de enero de 2021 y mediana de duración del seguimiento (desde la aleatorización hasta la fecha de corte de datos) para la población total de 18,2 meses (rango: 6,0 a 38,2 meses).

Las características demográficas y basales de la enfermedad de las pacientes en el estudio se muestran en la tabla 1. Las poblaciones estudiadas en los dos brazos del ensayo son comparables respecto a todas las variables descritas.

Tabla 1. Datos demográficos y de la enfermedad de las pacientes del Estudio 1676 (población ITT). Fecha corte datos 04-enero-2021 (17)

	Número (%) de pacientes		
	Cemiplimab (N=304)	QT (N=304)	Total (N=608)
<b>Edad (años)</b>			
Mediana (mín, máx)	51,0 (22-81)	50,0 (24-87)	51,0 (22-87)
<b>Subgrupo de edad (años)</b>			
< 65	269 (88,5)	264 (86,8)	553 (87,7)
≥65 y < 75	30 (9,9)	29 (9,5)	59 (9,7)
≥75	5 (1,62)	11 (3,6)	16 (2,6)
<b>Raza</b>			
Blanca	193 (63,5)	192 (63,2)	385 (63,3)
Asiática	88 (28,9)	88 (28,9)	176 (28,9)
Negra	9 (3,0)	12 (3,9)	21 (3,5)
Otros	10 (3,3)	5 (1,6)	15 (2,5)
Sin datos <sup>c</sup>	4 (1,3)	7 (2,3)	9 (1,5)
<b>Región geográfica</b>			
Norteamérica	32 (10,5)	34 (11,2)	66 (10,9)
Asia	83 (27,3)	83 (27,3)	166 (27,3)
Resto del mundo	189 (62,2)	187 (61,5)	376 (61,8)
<b>ECOG, n (%)</b>			
0	142 (46,7)	141 (46,4)	283 (46,5)
1	162 (53,3)	163 (53,6)	325 (53,5)
<b>Histología/citología, n (%)</b>			
Histología AC	64 (21,1)	71 (23,4)	135 (22,2)
Adenocarcinoma	54 (17,8)	62 (20,4)	116 (19,1)
Carcinoma de células adenoescamosas	10 (3,3)	9 (3,0)	19 (3,1)
Histología CCE	240 (78,9)	233 (76,6)	473 (77,8)

Estadio según clasificación FIGO al diagnóstico, n(%)			
Estadio I	Estadio I	Estadio I	Estadio I
Estadio IA	Estadio IA	Estadio IA	Estadio IA
Estadio IA1	Estadio IA1	Estadio IA1	Estadio IA1
Estadio IA2	Estadio IA2	Estadio IA2	Estadio IA2
Estadio IB	Estadio IB	Estadio IB	Estadio IB
Estadio IB1	Estadio IB1	Estadio IB1	Estadio IB1
Estadio IB2	Estadio IB2	Estadio IB2	Estadio IB2
Estadio II	Estadio II	Estadio II	Estadio II
Estadio IIA	Estadio IIA	Estadio IIA	Estadio IIA
Estadio IIA1	Estadio IIA1	Estadio IIA1	Estadio IIA1
Estadio IIA2	Estadio IIA2	Estadio IIA2	Estadio IIA2
Estadio IIB	Estadio IIB	Estadio IIB	Estadio IIB
Estadio III	Estadio III	Estadio III	Estadio III
Estadio IIIA	Estadio IIIA	Estadio IIIA	Estadio IIIA
Estadio IIIB	Estadio IIIB	Estadio IIIB	Estadio IIIB
Estadio IVA	Estadio IVA	Estadio IVA	Estadio IVA
Estadio IVB	Estadio IVB	Estadio IVB	Estadio IVB
No conocido	No conocido	No conocido	No conocido
Localización metástasis, n (%)			
Huesos	Huesos	Huesos	Huesos
Hígado	Hígado	Hígado	Hígado
Pulmón	Pulmón	Pulmón	Pulmón
Ganglios linfáticos	Ganglios linfáticos	Ganglios linfáticos	Ganglios linfáticos
Otros	Otros	Otros	Otros

Abreviaturas: AC = adenocarcinoma/histología adenoescamosa; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = por intención de tratar; máx = máximo; mn: mínimo; CCE = carcinoma de células escamosas de cuello uterino; N = número total de pacientes; QT = quimioterapia.

Todas las pacientes (100%) habían recibido tratamiento sistémico previo para el cáncer, un 49,0% había recibido quimio-radioterapia, el 99,5% tratamiento para la enfermedad recurrente, persistente y/o metastásica, el 4,9% tratamiento adyuvante, el 6,4% tratamiento neoadyuvante y el 0,8% otros tratamientos. La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 2,0 (rango 2,0-3,0). El 56,9% de las pacientes había recibido una línea de tratamiento sistémico previo para la enfermedad recurrente o metastásica. La mediana de tratamientos previos para las pacientes con enfermedad recurrente o metastásica fue de 1,0 (rango 1,0-2,0). Todas las pacientes presentaron progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia con platino. El 81,4% había recibido quimioterapia previa con cisplatino, el 64,5% con carboplatino y el 2,0% otros agentes derivados de platino. El 48,8% había recibido tratamiento previo con bevacizumab y el 92,1% paclitaxel. En la tabla 2 se muestra el tratamiento sistémico previo de las pacientes del Estudio 1676.

Tabla 2. Tratamiento sistémico previo de las pacientes del Estudio 1676 (población ITT). Fecha corte datos 04-enero-2021 (17)

	Número (%) de pacientes		
	Cemiplimab (N=304)	Quimioterapia (N=304)	Total (N=608)
<b>Pacientes con tratamiento sistémico previo, n (%)</b>	304 (100)	304 (100)	608 (100)
<b>Tipo de tratamiento, n (%)</b>			
Concurrente con radioterapia	139 (45,7)	159 (52,3)	298 (49,0)
Recurrente, persistente y/o metastásico	301 (99,0)	304 (100)	605 (99,5)
Adyuvante	16 (5,3)	14 (4,6)	30 (4,9)
Neoadyuvante	19 (6,3)	20 (6,6)	39 (6,4)
Otros	1 (0,3)	4 (1,3)	5 (0,8)
<b>Líneas previas en enfermedad recurrente o metastásica, n (%)</b>			
1	177 (58,2)	169 (55,6)	346 (56,9)
2	70 (23,0)	83 (27,3)	153 (25,2)
3	31 (10,2)	36 (11,8)	67 (11,0)
≥ 4	23 (7,6)	16 (5,3)	39 (6,5)
Mediana líneas previas, n (mín; máx.)	1 (1; 7)	1 (1; 7)	1 (1; 7)
<b>Tratamiento previo con bevacizumab, n (%)</b>	148 (48,7)	149 (49,0)	297 (48,8)
<b>Tratamiento previo con paclitaxel, n(%)</b>	273 (89,8)	287 (94,4)	560 (92,1)



Progresión después de quimioterapia previa con platino			
≤ 6 meses	266 (87,5)	268 (88,2)	534 (87,7)
> 6 meses	33 (10,9)	30 (9,9)	63 (10,4)
Desconocido	5 (1,6)	6 (2,0)	11 (1,8)

Abreviaturas: ITT = por intención de tratar; Max = máximo; Min: mínimo; N = número total de pacientes.

## Resultados

El análisis de resultados (desde la aleatorización hasta la fecha de corte de datos: 4 de enero de 2021) se realizó tras alcanzar el 65% de los eventos de SG. En este momento la mediana de la duración del seguimiento en la población total de pacientes fue de 18,2 meses (rango: 6,0 a 38,2 meses). De las 304 pacientes del brazo de cemiplimab, 5 (1,6%) no recibieron tratamiento, 37 (12,2%) continuaban en tratamiento y 262 (86,2%) no estaban en tratamiento en el momento del corte de datos. De estas, 13 (4,3%) habían completado el tratamiento y 249 (81,9%) lo había suspendido de los cuales 14 (4,6%) pacientes habían fallecido, 25 (8,2%) había suspendido cemiplimab por efectos adversos (EA), 199 (65,5%) por progresión de la enfermedad (PE) y 11 (3,6%) suspendieron el tratamiento por otros motivos. De las 304 pacientes del grupo de control, 13 (4,3%) no recibieron tratamiento, 7 (2,3%) pacientes continuaban en tratamiento en el momento del corte de datos y no hubo pacientes que completaran el tratamiento del estudio. De las 284 (93,4%) pacientes que habían suspendido el tratamiento, 17 (5,6%) habían fallecido, 15 (4,9%) lo había suspendido por EA, 229 (75,3%) por progresión de la enfermedad y 23 (7,6%) suspendieron el tratamiento por otros motivos.

Cemiplimab mostró una mejora estadísticamente significativa en la SG frente a la quimioterapia, tanto en pacientes con CCE como en la población total del estudio. Los resultados de las principales variables de eficacia se muestran en la tabla 3.

En los datos actualizados de SG con un año más de seguimiento (corte de datos de 4 de enero de 2022), mediana de duración del seguimiento de 30,2 meses y el 76% de eventos, cemiplimab mantiene el beneficio en SG frente a la quimioterapia (HR: 0,66, IC 95%: 0,55-0,79) (18).

Tabla 3. Resultados de eficacia del Estudio 1676 (fecha corte datos 04-junio-2021)

Variables de eficacia	Pacientes con CCE (N=477)		Población total (N=608)	
	Cemiplimab 350 mg cada 3 semanas (n=239)	QT (n=238)	Cemiplimab 350 mg cada 3 semanas (n=304)	QT (n=304)
<b>Variable principal: Supervivencia global (SG)<sup>a</sup></b>				
Muertes, n (%)	143 (59.8%)	161 (67.6%)	184 (60.5%)	211 (69.4%)
Mediana SG (meses) (IC 95%) <sup>b</sup>	11.1 (9.2, 13.4)	8.8 (7.6, 9.8)	12.0 (10.3, 13.5)	8.5 (7.5, 9.6)
HR (IC 95%) <sup>c</sup>	0.73 (0.58, 0.91)		0.69 (0.56, 0.84)	
Valor-p <sup>d</sup>	0.00306		0.00011	

Tasa SG a 6 meses <sup>b</sup> (%) (IC 95%)	69.6 (63.3, 75.0)	68.5 (61.9, 74.1)	69.6 (64.0, 74.5)	66.1 (60.3, 71.3)
Tasa SG a 12 meses <sup>b</sup> (%) (IC 95%)	48.2 (41.3, 54.7)	35.3 (28.6, 42.1)	50.2 (44.1, 56.0)	33.2 (27.4, 39.0)
Tasa SG a 24 meses <sup>b</sup> (%) (IC 95%)	25.3 (17.8, 33.5)	13.6 (8.1, 20.4)	23.6 (17.1, 30.6)	12.8 (8.0, 18.8)
Tasa SG a 36 meses <sup>b</sup> (%) (IC 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
<b>Variables secundarias</b>				
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP) a por el investigador</b>				
Eventos, n (%)	197 (82.4%)	214 (89.9%)	253 (83.2%)	269 (88.5%)
Mediana SLP (meses) (IC 95%) <sup>b</sup>	2.8 (2.6, 4.0)	2.9 (2.7, 3.9)	2.8 (2.6, 3.9)	2.9 (2.7, 3.4)
HR (IC 95%) <sup>c</sup>	0.71 (0.58, 0.86)		0.75 (0.62, 0.89)	
Valor de p <sup>d</sup>	0.00026		0.00048	
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO) (%)<sup>a</sup> por el investigador</b>				
TRO (IC 95%) <sup>e</sup>	TRO (IC 95%) <sup>e</sup>	TRO (IC 95%) <sup>e</sup>	TRO (IC 95%) <sup>e</sup>	TRO (IC 95%) <sup>e</sup>
Valor p <sup>h</sup>	Valor p <sup>h</sup>		Valor p <sup>h</sup>	
RC <sup>f</sup> , n (%)	RC <sup>f</sup> , n (%)	RC <sup>f</sup> , n (%)	RC <sup>f</sup> , n (%)	RC <sup>f</sup> , n (%)
RP <sup>f</sup> , n (%)	RP <sup>f</sup> , n (%)	RP <sup>f</sup> , n (%)	RP <sup>f</sup> , n (%)	RP <sup>f</sup> , n (%)
EE <sup>g</sup> , n (%)	EE <sup>g</sup> , n (%)	EE <sup>g</sup> , n (%)	EE <sup>g</sup> , n (%)	EE <sup>g</sup> , n (%)
PE, n (%)	PE, n (%)	PE, n (%)	PE, n (%)	PE, n (%)
NE	NE	NE	NE	NE
<b>Duración de la respuesta (DR)<sup>a</sup> por el investigador</b>				
Pacientes con respuesta	Pacientes con respuesta	Pacientes con respuesta	Pacientes con respuesta	Pacientes con respuesta
Mediana DR (meses) <sup>b</sup> (IC 95%)	Mediana DR (meses) <sup>b</sup> (IC 95%)	Mediana DR (meses) <sup>b</sup> (IC 95%)	Mediana DR (meses) <sup>b</sup> (IC 95%)	Mediana DR (meses) <sup>b</sup> (IC 95%)

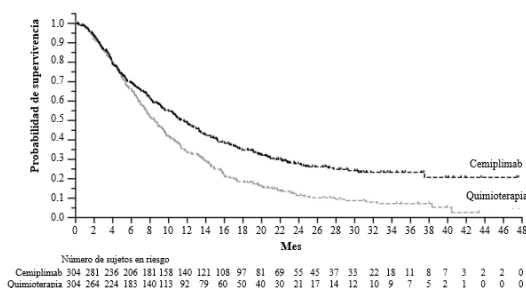
Abreviaturas: AC = adenocarcinoma/ histología adenoescamosa; DR = duración de la respuesta; EE = enfermedad estable; HR = Hazard ratio; IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; PE = progresión de la enfermedad; QT = quimioterapia; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; CCE = cáncer de cuello uterino de histología escamosa; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TRO = tasa de respuesta objetiva (RC+RP).

a. Mediana de seguimiento: 18,2 meses (corte de datos: 04 de enero de 2021)

- b. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
- c. Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales estratificado por histología y región geográfica.
- d. Valor de p unilateral basado en el modelo de riesgos proporcionales estratificados (cemiplimab frente a quimioterapia).
- e. Basado en el intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson
- f. RC/RP debe confirmarse por evaluaciones repetidas con no menos de 4 semanas de diferencia
- g. EE los criterios deben cumplirse al menos una vez durante un mínimo de 4 semanas después de la fecha de la primera dosis
- h. Valor de p unilateral utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por región geográfica para CCE y AC; Valor de p unilateral estratificada por región geográfica e histología utilizando Cochran-Mantel-Haenszel en la población total. Debido a la baja tasa de respuesta en el brazo de quimioterapia, los resultados deben interpretarse con precaución.

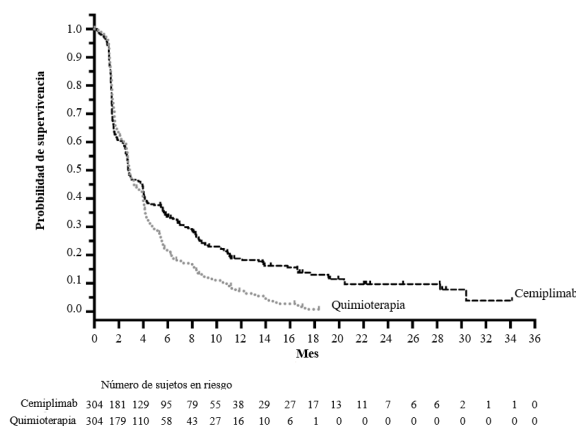
En la figura 1 se muestran las curvas de Kaplan Meier de SG actualizada y en la figura 2 las curvas de Kaplan-Meier de la SLP del primer análisis intermedio.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SG en la población ITT del Estudio 1676 (corte de datos: 04-enero-2022) (18).



- a. Basado en los resultados de un análisis de SG actualizado que se realizó un año después del análisis principal (4 enero-2022).

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SLP en la población ITT del Estudio 1676 en el primer análisis intermedio (corte de datos: 04-enero-2021) (18).



En la población total del estudio por ITT, la mediana de SG fue de 12,0 meses con cemiplimab y de 8,5 meses con quimioterapia (HR 0,69; IC 95%: 0,56-0,84; p<0,001 bilateral). La evaluación según el tipo de quimioterapia elegida por el investigador mostró una mediana de SG en la población general que osciló entre 6,5 meses (IC 95%: 4,4-8,8) con topotecán y 11,8 meses (IC 95%: 6,9-14,9) con irinotecán (18). La mediana de SLP fue de 2,8 meses con cemiplimab y de

2,9 meses con quimioterapia (HR 0,75; IC 95%: 0,63-0,89,  $p < 0,001$ ). La TRO fue del 16,4% (IC 95%: 12,5-21,1) en el grupo de cemiplimab y del 6,3% (IC 95%: 3,8-9,6) en el grupo de quimioterapia ( $p < 0,001$ ). La estimación de Kaplan-Meier de la mediana de la DR fue de 16,4 (IC 95%: 12,4 a no estimable) meses en el grupo de cemiplimab y de 6,9 (IC 95%: 5,1-7,7) meses en el grupo de quimioterapia.

En las pacientes con CCE (239 tratados con cemiplimab y 238 con quimioterapia) la mediana de SG fue de 11,1 (IC 95%: 9,2-13,4) meses con cemiplimab y de 8,8 (IC 95%: 7,6-9,8) meses con quimioterapia (HR: 0,73; IC 95%: 0,58-0,91;  $p = 0,00306$ ) y la mediana de SLP fue de 2,8 (IC 95%: 2,6-4,0) meses con cemiplimab y de 2,9 (IC 95%: 2,7-3,9) meses con quimioterapia (HR 0,71; IC 95%: 0,58-0,86;  $p < 0,001$ ). La TRO fue del 17,6% (IC 95%: 13-23) en el grupo de cemiplimab y del 6,7% (IC 95%: 3,9-10,7) en el grupo de quimioterapia ( $p < 0,001$ ).

En las pacientes con AC (adenocarcinoma/histología adenoescamosa), 65 en el grupo de cemiplimab y 66 en el grupo de quimioterapia, la mediana de SG fue de 13,3 meses (IC 95%: 9,6-17,6) en el grupo de cemiplimab y de 7,0 (IC 95%: 5,1-9,7) meses en el grupo de quimioterapia (HR 0,56; IC 95%: 0,36-0,85), la mediana de SLP fue de 2,7 meses (IC 95%: 2,3-4,0) vs. 2,8 meses (IC 95%: 2,0-3,2), respectivamente y la TRO fue del 12% (IC 95%: 6-23) y 4% (IC 95%: 1-13), respectivamente.

### Calidad de vida

Las pacientes completaron el cuestionario EORTC QLQ-C30 al inicio del estudio y en el día 1 de cada ciclo de 6 semanas de tratamiento hasta el ciclo 16 o progresión de la enfermedad. Más del 95% de las pacientes lo completaron al inicio del estudio y se mantuvo durante el período de tratamiento en ambos grupos de tratamiento (aproximadamente el 90%) (19). Una diferencia  $\geq 10$  puntos desde el inicio hasta el ciclo 8 se consideró que sería clínicamente significativa (20,21). El análisis se realizó después de los primeros 8 ciclos ya que el tamaño de la muestra fue muy limitado para un análisis sólido ( $< 10$  pacientes en el grupo de quimioterapia en los ciclos subsecuentes) (19).

El análisis no paramétrico de Kaplan-Meier ha sido utilizado para estimar las curvas de supervivencia y los valores medios para cada escala de resultados reportados por pacientes (con un IC del 95%).

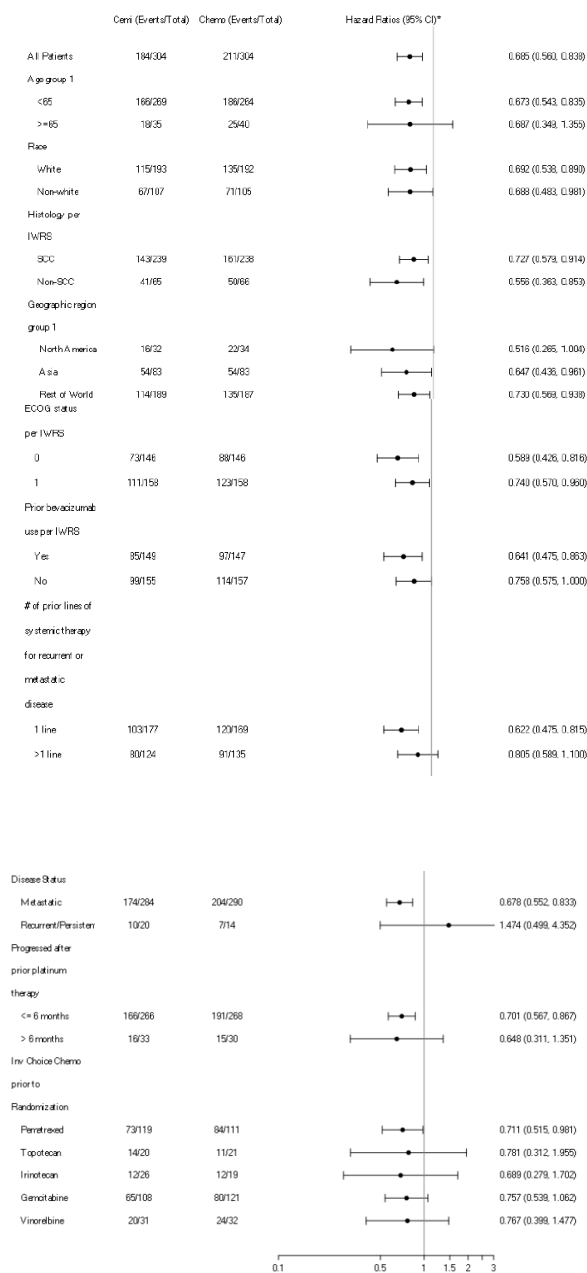
En la población total del estudio (por ITT), la diferencia media estimada entre el grupo de cemiplimab y quimioterapia desde el inicio hasta el ciclo 8 fue favorable a cemiplimab en lo relativo a la mejora del estado general de salud/calidad de vida, así como en las escalas de funcionamiento físico, función de rol, emocional, cognitiva y social (22), dolor, fatiga, náuseas/vómitos, disnea, insomnio, pérdida del apetito y estreñimiento (19). Entre los resultados percibidos por los pacientes (PROs, por sus siglas en inglés), las diferencias en síntomas como pérdida de apetito y dolor fueron clínicamente significativas a favor del grupo en tratamiento con cemiplimab.

Se analizó el tiempo hasta el deterioro clínico definitivo definido como el tiempo desde la aleatorización hasta el deterioro clínicamente significativo (una diferencia  $\geq 10$  puntos) sostenida en todos los momentos subsecuentes en el tiempo o seguido por la discontinuación después de empeorar. En la población ITT el tiempo medio hasta el deterioro clínico definitivo en la calidad de vida fue más largo con cemiplimab (16,9 meses vs. 8,8 meses,  $p=0,0040$ ).

### Análisis de subgrupos

El Forest-Plot del análisis de subgrupos preespecificado para la SG en la población ITT en el primer análisis preliminar (fecha de corte de datos de 4 de enero de 2021) se muestra en la figura 3.

Figura 3. Forest plot del análisis de subgrupos de SG en la población ITT del Estudio 1676. Corte de datos: 04-Enero-2021 (17)



Fecha corte de datos: 04 de enero de 2021.

\* Estratificado por región geográfica (América del Norte v. resto del mundo) e histología (CCE vs. adenocarcinoma)

El beneficio del tratamiento con cemiplimab sobre la quimioterapia se observó en los subgrupos preespecificados según el estado funcional ECOG y la exposición previa a bevacizumab. Los análisis de subgrupos por edad y las líneas previas de terapia sistémica estuvieron limitados por el pequeño tamaño del subgrupo, sin interacción.

En el análisis de subgrupos de SG por histología basado en el análisis de SG exploratorio actualizado, la HR para el grupo CCE fue 0,69 (IC 95%: 0,56, 0,85) y la HR para el grupo AC (adecocarcinoma/histología adenoescamosa) fue de 0,55 (IC 95%: 0,36, 0,81), sin interacción (p = 0,3297).

Aunque el estado de la expresión de PD-L1 no fue un criterio de inclusión, se realizó un análisis exploratorio de subgrupos de supervivencia según el estado de expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) con el ensayo VENTANA PD-L1 SP263.

De las 608 pacientes aleatorizadas, en el 42% (n= 254) se determinó la expresión de PD-L1, de estas un 64% tenían PD-L1  $\geq$  1% y el 36% PD-L1  $<$  1%. En el análisis de SG exploratorio actualizado con una mediana de duración del seguimiento de 30,2 meses, la mediana de la SG para el grupo PD-L1  $\geq$  1% fue de 13,9 meses (IC 95%: 9,6-17,4) con cemiplimab y de 9,3 meses (IC 95%: 7,0-11,4) con quimioterapia (HR 0,70; IC 95%: 0,48-1,01) y para el grupo con PD-L1  $<$  1% la mediana de SG fue de 8,2 meses (IC 95%: 4,3-12,3) con cemiplimab y de 6,7 meses (IC 95%: 3,9-11,8) con quimioterapia (HR 0,85; IC 95%: 0,53-1,36), sin interacción (p = 0,5261).

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

Las pacientes se seleccionaron independientemente del estado de expresión de PD-L1 en las células tumorales, no siendo, por tanto, un criterio de inclusión, ni un factor de estratificación, sin embargo, se analizó retrospectivamente. Sólo en el 42% de las pacientes hubo muestras disponibles para la determinación de la expresión de PD-L1 y de estas el 64% eran PD-L1  $\geq$  1%. El análisis de subgrupos en la población con expresión de PD-L1 es exploratorio, lo que limita la interpretación de los resultados.

Otra limitación del Estudio 1676 es que se trata de un estudio abierto, sujeto a sesgos y sin un comité central independiente enmascarado que evaluara los resultados.

Con relación a la eficacia, aunque cemiplimab mostró superioridad frente a quimioterapia en SG (variable principal), no hubo diferencias en SLP. Por otra parte, se dispone de datos limitados de seguridad a largo plazo en la indicación evaluada, si bien, no se han informado nuevos problemas de seguridad y el perfil de toxicidad de cemiplimab es consistente con el previo conocido. Respecto a la evaluación de la calidad de vida, los resultados deben interpretarse con cautela al ser un estudio abierto. Con el cuestionario EORTC QLQ-C30 una diferencia de 10 puntos se consideró como diferencia clínicamente significativa entre brazos de tratamiento, y aunque este umbral está basado en investigaciones previas en otros tipos de cáncer (21,23), no se ha establecido específicamente para su uso en pacientes con cáncer de cuello uterino.

## Seguridad (17)

El perfil de seguridad de cemiplimab en CC con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo con platino procede del corte de datos del 4 de enero de 2021 del Estudio 1676 (aproximadamente el 65% de los eventos de SG observados) de los pacientes que habían recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio (n=300 en el brazo de cemiplimab [duración media de la exposición: 15 semanas; rango: 1-101 semanas] y n=290 en el brazo de quimioterapia [duración media de la exposición: 10 semanas; rango: 1-82 semanas]). Además, se han proporcionado los datos de seguridad combinados de 5 estudios (n=1116): Estudio 1676 (n= 300), Estudio 1423 (n=130), Estudio 1540 (Grupos 1, 2 y 3, n=193), Estudio 1620 (n=138) y Estudio 1624 (n=355) de pacientes que recibieron al menos una dosis de cemiplimab en monoterapia.

A fecha de corte de datos de 4-enero-2021 del Estudio 1676, permanecían en tratamiento el 12,2% vs. 2,3% de las pacientes del grupo de cemiplimab y quimioterapia, respectivamente. El 4,3% de las pacientes en el brazo de cemiplimab completó el tratamiento máximo permitido de 96 semanas y no hubo pacientes que completaran el tratamiento en el brazo de quimioterapia. La mediana de la exposición al tratamiento fue mayor en el brazo de cemiplimab (15,15 semanas) en comparación con el brazo de quimioterapia (10,05 semanas). En relación a la duración del tratamiento, en el 88,7% vs. 70,3%, de las pacientes del grupo de cemiplimab y quimioterapia, respectivamente fue  $\geq$  6 semanas, en el 61,7% vs. 43,1%  $\geq$  12 semanas, en el 37% vs. 16,9%  $>$  24 semanas, en el 19,3% vs. 3,4%  $>$  48 semanas y en el 2,7% vs. 0%  $\geq$  96 semanas, respectivamente.

En la tabla 5 se resumen los EA por grupo de tratamiento de la población de seguridad del Estudio 1676.

Tabla 5. Resumen de efectos adversos del tratamiento en la población de seguridad del Estudio 1676 a fecha corte datos de 04-enero-2021 comparados con los de un pool de pacientes de diferentes ensayos clínicos que recibieron cemiplimab en monoterapia (17).

Categoría EA Expresado en (%)	Estudio 1676 (población de seguridad)		Pool pacientes tratados con cemiplimab en monoterapia (N = 1116)
	Cemiplimab (N = 300)	QT (N = 290)	
Cualquier EA	88,3%	91,4%	92,3%
EA grado $\geq 3$	45,0%	53,4%	42,3%
EAG	29,7%	26,9%	30,0%
EAIM	15,7%	0,7%	
EA como causa de la muerte	1,7% (5 pacientes)	0,7% (2 pacientes)	4,8% (54 pacientes)
Suspensión del tratamiento por EA	8,7%	5,2%	8,2%
Retrasos/interrupción de dosis por EA	25,0%	39,3%	29,7%
EA que produjeron interrupción de dosis	31,2%	11,0%	37,7%

Abreviaturas: bd: dos veces al día; EA = efectos adversos; EAG = efectos adversos graves; EAIM = efectos adversos inmunomediados; N = número total de pacientes tratados; QT = quimioterapia.

Los EA de grado  $\geq 3$  más frecuentes en el brazo de cemiplimab fueron: anemia (12,0%) infección urinaria (5,0%), hipopotasemia (2,7%), astenia (2,3%) e hidronefrosis (2,3%) y en el brazo de quimioterapia fueron: anemia (26,9%), neutropenia (9,0%), trombocitopenia (3,1%), infección urinaria (2,8%) y vómitos (2,4%). Se informaron efectos adversos graves (EAG) en el 29,7% de las pacientes del brazo de cemiplimab y en el 26,9% del brazo de quimioterapia, siendo las infecciones el EAG más frecuente en ambos brazos (10,7% vs. 11,4%, respectivamente). Los EAG más frecuentes fueron infecciones del tracto urinario (4% vs. 3,4%), neumonía (1,3% vs. 1%) y pielonefritis (1% en ambos brazos). Los trastornos gastrointestinales (4,3% vs. 4,8%) fueron igualmente frecuentes. La hepatitis autoinmune/inmunomediada, un EA inmunomediado (EAIM) conocido con cemiplimab, sólo se informó en el grupo de cemiplimab (2,6%). La neumonitis también fue más frecuente en el brazo de cemiplimab (1% vs. 0,3%), mientras que los EAG hematológicos (1,7% vs. 6,9%) ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de quimioterapia y fueron neutropenia febril (1% vs. 1,7%), anemia (0,7% vs. 4,8%) y trombocitopenia (0% vs. 1%).

En el 2,6% vs. 0% de las pacientes del grupo de cemiplimab y quimioterapia, respectivamente, se informó hepatitis inmunomediada. La neumonitis también fue más frecuente en el brazo de cemiplimab (1% vs. 0,3%). Hubo mayor toxicidad hematológica en el brazo de quimioterapia y hepatotoxicidad en el brazo de cemiplimab.

En el 1,7% vs. 0,7% de las pacientes del grupo de cemiplimab y quimioterapia, respectivamente, se comunicaron EA como causa de la muerte. Se notificaron 5 muertes por EA en el grupo de cemiplimab, si bien, 4 no se consideraron que estuvieran relacionadas con cemiplimab. Hubo una paciente que falleció por neumonía y no se pudo descartar una

neumonitis relacionada con el sistema inmunitario. En el brazo de quimioterapia, hubo 2 muertes por EA relacionados con el tratamiento.

Los EA de especial interés (EAEI) con cemiplimab son las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y EA inmunomediados (EAim). En el 15,7% vs. 0,7% de las pacientes del grupo de cemiplimab y quimioterapia, respectivamente se informaron EAim. En el 9,7% del grupo de cemiplimab los EAim fueron de grado  $\geq 3$ , en el 4,7% fueron EAim graves, en el 4,0% los EAim llevaron a suspender el tratamiento y en el 4,7% llevaron a retrasar o suspender alguna dosis. Los EAim más frecuentes en el grupo de cemiplimab fueron endocrinos (8%), hepatobiliares (3,3%) y cutáneos (1,7%). En el 2,7% vs. 4,5% de las pacientes del grupo de cemiplimab y quimioterapia, respectivamente, se informaron RRI, y en un paciente (0,3%) del grupo de quimioterapia fue de grado  $\geq 3$ . No hubo RRI graves en ninguno de los grupos de tratamiento. Las RRI ocasionaron la interrupción o retraso de dosis en el 1,7% vs. 3,1%, respectivamente. No hubo pacientes que interrumpieran el tratamiento por RRI en el grupo de cemiplimab, mientras que en el grupo de quimioterapia fue del 0,7%. No se comunicaron nuevas alertas de seguridad relacionadas con los EAim o RRI en el Estudio 1676.

Por subgrupos de edad tuvieron EA relacionados con el tratamiento el 100% de las pacientes  $\geq 85$  años, el 98,7% de las pacientes con edad comprendida entre los 75 a 84 años, el 93,4% de las pacientes entre 65 a 74 años y el 89,8% de los < 65 años. Las discontinuaciones de tratamiento por EA por tramos etarios fueron mayores en las pacientes  $\geq 85$  años (21,2%) y el menor porcentaje en < 65 años (7,3%).

Los EA que dieron lugar a la interrupción del tratamiento ocurrieron en 26 pacientes (8,7%) del grupo de cemiplimab y en 15 (5,2%) del grupo de quimioterapia. Los motivos más frecuentes de discontinuación del tratamiento en el brazo de cemiplimab fueron EAim: hepatobiliares en 8 (2,7%) pacientes y neumonitis en 5 (1,7%), y los EA que llevaron a discontinuar cemiplimab fueron: infecciones en 4 (1,3%) pacientes, trastornos gastrointestinales en 3 (1%) (colitis, gastritis, pancreatitis), anemia y neutropenia febril en 2 (0,7%) e hipotiroidismo en 2 (0,7%). En el brazo de quimioterapia, los motivos más frecuentes para suspender el tratamiento fueron: trastornos del sistema nervioso en 3 (1%) pacientes y trastornos gastrointestinales, trastornos sanguíneos y linfáticos, trastornos generales (fatiga, malestar general) y RRI en 2 (0,7%) pacientes cada uno.

Los riesgos potenciales importantes con cemiplimab son la falta de eficacia por anticuerpos antifármaco y la toxicidad embriofetal. No se dispone de información de seguridad a largo plazo con cemiplimab, tampoco en mujeres embarazadas o lactantes.

No se han identificado nuevos problemas de seguridad/riesgos importantes con cemiplimab en el periodo post-comercialización. No hay datos de interacciones con otros fármacos.

## Inmunogenicidad

En estudios clínicos con 1029 pacientes tratados con cemiplimab, el 2,1% de los pacientes desarrollaron anticuerpos, y aproximadamente el 0,3% presentaron respuestas persistentes de anticuerpos. No se han observado anticuerpos neutralizantes. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético o de seguridad alterado con el desarrollo de anticuerpos anti-cemiplimab (18).

## Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (24) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Considerando los resultados de Estudio 1676 que compara cemiplimab con quimioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente que progresan durante o después de tratamiento con quimioterapia basada en platino, se utilizaría el formulario 2a para



terapias que probablemente no sean curativas y con SG como variable primaria de eficacia, obteniendo una puntuación de “4” (25) en una escala del 1 al 5. Los valores de 4 y 5 se corresponden con una magnitud sustancial de beneficio clínico.

Hasta ahora ningún tratamiento en segunda línea había mejorado la SG a largo plazo en pacientes con CC recurrente o metastásico después de la quimioterapia de primera línea. Cemiplimab en el Estudio 1676 mostró superioridad frente a quimioterapia en términos de SG. Con el 65% de los eventos de SG y con una mediana de seguimiento de 18,2 meses en el corte de datos 04-enero-2021, la mediana de la SG en el grupo de cemiplimab fue de 12,0 meses y en el grupo de quimioterapia elegida por el investigador fue de 8,5 meses (HR 0,68; IC 95%: 0,56; 0,84,  $p = 0,00011$ ). El beneficio en supervivencia también se observó en las subpoblaciones CCE y AC y en todos los subgrupos preespecificados y en el análisis de sensibilidad. La mediana de la SLP con el 86% de los eventos, fue de 2,8 meses en el grupo de cemiplimab y 2,9 meses en el grupo de quimioterapia (HR 0,745; IC 95% 0,625, 0,89,  $p = 0,00048$ ). La TRO fue del 16% en el grupo de cemiplimab y del 6% en el grupo de quimioterapia, diferencia estadísticamente significativa. En un análisis de SG exploratorio actualizado con un año más de seguimiento (corte de datos 04-enero-2022) y mediana de seguimiento de 30,2 meses y el 76% de eventos, el beneficio en supervivencia con cemiplimab frente a quimioterapia se mantuvo (HR: 0,66, IC 95% 0,55, 0,79).

El análisis exploratorio de SG en el 42% de la población ITT con expresión de PD-L1 conocida (64% con PD-L1  $\geq 1\%$  y 36% PD-L1  $< 1\%$ ) del corte de datos de 04-enero-2022, la HR en el subgrupo de pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$  fue de 0,70 (IC 95%: 0,48, 1,01) y en el subgrupo con PD-L1  $< 1\%$  fue de 0,85 (IC 95%: 0,53, 1,36). El perfil de toxicidad de cemiplimab en el Estudio 1676 se mostró en línea con el previo conocido y no se comunicaron nuevos problemas de seguridad. Los EAim en el grupo de pacientes que recibieron cemiplimab fueron frecuentes, aunque en su mayoría de grado 1-2. Los EAG (29,7 vs. 26,9%), los EA fatales (1,7 vs. 0,7%) y las interrupciones del tratamiento por EA (9 vs. 5%) fueron algo más frecuentes en el brazo de cemiplimab que en el de quimioterapia, así como los EAim grado  $\geq 3$  (15,7 vs. 0,7%), EAG inmunomediados (5,3 vs. 0,7%) e interrupciones del tratamiento por EAim (5 vs. 0,7%), respectivamente. Se comunicaron EA fatales con cemiplimab en 5 pacientes (1,7%), si bien, en 4 no se consideraron que estuvieran relacionados con el tratamiento. En el brazo de quimioterapia se comunicaron 2 (0,7%) muertes por EA, que se consideraron relacionadas con el tratamiento. Los EA más frecuentes en el brazo de cemiplimab fueron: anemia, náuseas, fatiga y vómitos y en el brazo de quimioterapia: anemia, náuseas, vómitos y pirexia. Los EAim más frecuentes con cemiplimab fueron los trastornos endocrinos, hepatobiliares y cutáneos.

## Discusión

El tratamiento de primera línea en CC persistente, recurrente o metastásico consiste en quimioterapia con platinos (cisplatino/carboplatino) más paclitaxel con o sin bevacizumab independientemente de la histología (1,26,27,28). La mayoría de las recurrencias ocurren en los primeros 2 años de finalizado el tratamiento primario (29,30). Después de la progresión a la terapia de primera línea las opciones de tratamiento son limitadas (31,32) y no hay un tratamiento que pueda considerarse estándar (33). La quimioterapia de agente único (topotecán, vinorelbina, pemetrexed, irinotecán, ifosfamida, carboplatino, nab-paclitaxel y paclitaxel principalmente) tanto en segunda línea como en sucesivas, ha mostrado una mejora de SG limitada (mediana de SG  $< 9$  meses) con tasas de respuesta bajas y duración de las respuestas corta (1). En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que comparó 4 esquemas diferentes basados en platino (paclitaxel, topotecán, gemcitabina o vinorelbina) no se pudo demostrar la superioridad de ningún régimen (26).

Los inhibidores de tirosina cinasa no han mostrado mayor eficacia que la quimioterapia.

Se han publicado resultados de ensayos clínicos con pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab y balstilimab en el tratamiento del CC (34), si bien, por el momento, cemiplimab es el único agente anti-PD-1 aprobado en la Unión Europea (UE) en segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico. Pembrolizumab (anti-PD-1) en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, ha sido autorizado en la UE para el tratamiento del CC persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una

puntuación positiva combinada CPS (*combined positive score*)  $\geq 1$  (35). En la FDA además están autorizados pembrolizumab en CC recurrente, metastásico y/o persistente con expresión tumoral de PD-L1 CPS  $\geq 1$  en pacientes que han recibido al menos una línea de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica (36) y tisotumab vedotina (anticuerpo conjugado) en CC metastásico o recurrente con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia (37).

Cemiplimab (inhibidor del punto de control inmunitario anti-PD-1) ha sido autorizado en la UE en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con CC metastásico o recurrente con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino con o sin bevacizumab, en base a los resultados del ensayo clínico pivotal de fase III Estudio 1676, abierto, aleatorizado (1:1), que comparó la monoterapia con cemiplimab frente a la quimioterapia elegida por el investigador (pemetrexed, topotecán, irinotecán, gemcitabina o vinorelbina). La inclusión de las pacientes en el estudio fue independiente del estado de la expresión de PD-L1. Bevacizumab podía haber sido opción de terapia en segunda línea en aquellas pacientes que no lo hubiesen recibido en primera (38), solo el 48% lo recibió en primera línea. El criterio principal de valoración fue la SG en pacientes con CCE y en población total por ITT. Los criterios de valoración secundarios fueron la SLP, TRO según RECIST 1.1 y la DR de acuerdo con la evaluación del investigador y la calidad de vida. El grupo control se considera adecuado, al ser esquemas de quimioterapia utilizados en práctica clínica en segunda línea y no disponiendo de un tratamiento estándar en segunda línea (9,33,39). La elección del tratamiento de segunda línea está supeditado a las comorbilidades de las pacientes y el riesgo de EA.

En el Estudio 1676, en el grupo de quimioterapia, el 40% recibió gemcitabina, el 37% pemetrexed, 10% vinorelbina, 7% topotecán y 6% irinotecán. El 92% de las pacientes había recibido previamente paclitaxel y un 49% bevacizumab (17). En el ensayo GOG 240, se compararon dos esquemas de quimioterapia con o sin bevacizumab (cisplatino + paclitaxel  $\pm$  bevacizumab vs. topotecán + paclitaxel  $\pm$  bevacizumab) en primera línea por lo que los resultados no serían comparables. Después de la progresión con el tratamiento especificado por el protocolo, la SG posterior a la progresión fue de 8,4 meses frente a 7,1 meses entre los pacientes tratados con y sin bevacizumab, respectivamente (HR 0,83; IC del 95%: 0,659–1,052;  $p=0,06$ ). En un análisis final de SG en la población por intención de tratar, los brazos que administraron bevacizumab continuaron demostrando una mejora significativa con respecto a la quimioterapia sola (16,8 meses frente a 13,3 meses; HR 0,77 (IC 95%, 0,62–0,95;  $p=0,0068$ ) (40).

Los criterios de inclusión/exclusión del estudio pivotal reflejan adecuadamente las pacientes candidatas al tratamiento con cemiplimab en práctica clínica (mediana de edad 51 años, 47% ECOG PS 0; 78% histología CCE y 22% AC), si bien, como ya se ha comentado, hubiera sido deseable la expresión de PD-L1 como criterio de estratificación. Con respecto a la extensión de la enfermedad en el momento de la aleatorización, el 94% de las pacientes tenía enfermedad metastásica y un 6% enfermedad recurrente o persistente. El 43% había recibido > 1 línea de tratamiento previo en el entorno recurrente o metastásico.

Aunque al inicio las pacientes incluidas en el estudio eran refractarias al tratamiento previo con platino (progresión > 6 meses desde la última dosis de la terapia con platino), con la enmienda 4 del protocolo (16 de agosto de 2018) se eliminó del protocolo el término "refractario al platino". Posteriormente, el requisito de elegibilidad con respecto a la terapia previa con platino estableció que la progresión o recurrencia del tumor debería haber ocurrido después del tratamiento con cisplatino o carboplatino, no obstante, el 55% (331 de 608) de las pacientes incluidas en el Estudio 1676 interrumpieron la quimioterapia basada en platino debido a la progresión durante el tratamiento, lo que justifica la indicación propuesta (en progresión o después de progresión al tratamiento previo con platino). El hecho de que no se permitiera el cruce de tratamiento es razonable al ser la SG la variable principal. Los factores de estratificación (histología, región geográfica, bevacizumab previo (sí, no) y ECOG PS) son clínicamente relevantes en CC. Dado que el uso de bevacizumab previo y ECOG PS no se incluyeron en las pruebas estadísticas de SG y SLP, se proporcionaron análisis de sensibilidad (datos no mostrados). En ambos casos, los resultados fueron concordantes con los del análisis

primario. La indicación solicitada no especifica la histología (CCE o AC), al ser los resultados de eficacia favorables tanto en ITT como en pacientes con CCE, no observándose diferencias significativas de la eficacia según la histología.

En el estudio pivotal el 3% de las pacientes de la población ITT fueron aleatorizadas, pero no tratadas (13 pacientes en el brazo de quimioterapia frente a 5 en el brazo de cemiplimab), si bien, no se espera que interfiera en los resultados de eficacia.

Aproximadamente el 88% de las pacientes tenían un intervalo libre de platino (PFI)  $\leq 6$  meses. Un análisis ad hoc de eficacia en términos de SG/SLP/TRO/DR según PFI (no presentado en el EPAR) sugiere que el beneficio de cemiplimab sobre la quimioterapia parece mantenerse independientemente del intervalo de tiempo hasta la progresión después de la terapia previa con platino, incluso en el subgrupo de  $\geq 12$  meses (para el cual el retratamiento con el platino podría ser potencialmente una opción).

A fecha de corte de datos (4-enero-2021), el 78% de las pacientes tenían un seguimiento  $\geq 12$  meses. La mediana de duración del seguimiento para el análisis principal en la población total fue de 18,2 meses. La HR para SG mostró la superioridad de cemiplimab sobre la quimioterapia a elección del investigador tanto en la población CCE (HR 0,73; IC 95%: 0,58-0,91,  $p = 0,00306$ ) como en la población ITT (mediana de SG de de 12,0 meses en el brazo de cemiplimab y de 8,5 meses en el brazo de quimioterapia, HR 0,68; IC 95%: 0,56-0,84,  $p = 0,00011$ ). La población con histología AC que representa el 22% de la población ITT también mostró un beneficio en supervivencia, si bien son datos exploratorios (HR 0,56; IC 95%: 0,36-0,85). En un análisis de SG actualizado con un año más de seguimiento (mediana de seguimiento de 30,2 meses y 76% de madurez del evento), se mantuvo el beneficio de supervivencia de cemiplimab sobre la quimioterapia (HR: 0,66, IC 95%: 0,55-0,79), si bien, estos resultados se consideran exploratorios (17). El beneficio en SG con cemiplimab fue consistente en subgrupos clínicamente relevantes, incluidos pacientes con adenocarcinoma o carcinoma adenoescamoso y pacientes con exposición previa a bevacizumab. Aunque la HR para la SG en el subgrupo de pacientes con CC recurrente/persistente fue  $> 1$ , el tamaño del subgrupo es muy pequeño para poder sacar conclusiones (34 pacientes con 17 eventos). No hubo diferencias en SLP (variable secundaria), la mediana de SLP en la población ITT fue de 2,8 meses en el brazo de cemiplimab y de 2,9 meses en el de quimioterapia, (HR 0,745; IC 95%: 0,625-0,89;  $p 0,00048$ ), con el 86% de eventos, con curvas de Kaplan-Meier que se separaron después del tercer mes (17). Las tasas de respuesta fueron bajas, algo mayor en el grupo de cemiplimab tanto en la población total como en la población con CCE (16,4% vs. 6,3% en la población total y 17,6% vs. 6,7% en las pacientes con CCE) y con DR más prolongada en el grupo que recibió cemiplimab. Teniendo en cuenta que un tercio de las pacientes del brazo de cemiplimab y casi la mitad de las pacientes del brazo de quimioterapia recibieron tratamiento sistémico posterior, un análisis de SLP posterior al tratamiento (SLP2) hubiera sido deseable.

Como ya se ha comentado, en el Estudio 1676 no se requirieron muestras del tumor para la determinación de la expresión PD-L1, si bien, estuvo disponible en el 42% de las pacientes de la población ITT (64% PD-L1  $\geq 1\%$ ), realizándose un análisis exploratorio de eficacia en términos de SG, SLP y TRO, que sugirió un papel predictivo de PD-L1. En el análisis de SG exploratorio actualizado el 04-enero-2022 (1 año más de seguimiento respecto al corte de datos inicial), la HR para el subgrupo PD-L1  $\geq 1\%$  fue de 0,70 (IC 95%: 0,48-1,01) y fue de 0,85 (IC 95%: 0,53-1,36) para el subgrupo PD-L1  $< 1\%$ . La TRO con cemiplimab fue mayor en pacientes con PD-L1 positivo (18,3%; IC 95%: 10,6-28,4) que en pacientes con PD-L1 negativo (11,4%; IC 95%: 3,8-24,6), así como la mediana de la SG (13,9 vs. 7,7 meses) (17). Estos datos sugieren que el subgrupo PD-L1  $< 1\%$  también se beneficia del tratamiento con cemiplimab si bien son exploratorios y con baja potencia.

En relación con el perfil de seguridad de cemiplimab en el ensayo pivotal, se informaron EA de cualquier grado en la mayoría de las pacientes (88,3% en el brazo de cemiplimab y el 91,4% en el brazo de quimioterapia), EA de grado  $\geq 3$  en el 45,0% vs. 53,4%, en el grupo de cemiplimab y quimioterapia, respectivamente, EAG en el 29,7% vs. 26,9% y EA que llevaron a la muerte en el 1,7% vs. 0,7%, y se suspendió el tratamiento por EA en el 8,7% vs. 5,2%, respectivamente. La quimioterapia mostró un peor perfil de seguridad respecto a los EA y EA de grado  $\geq 3$  en comparación con cemiplimab y un patrón opuesto con respecto a los EAim, EA que llevaron a interrumpir o suspender el tratamiento y los EA

asociados con la muerte, (17). No hubo nuevos problemas de seguridad y el perfil de seguridad de cemiplimab en CC está en línea con el previo conocido. El perfil de toxicidad de cemiplimab se caracteriza por reacciones adversas mediadas por mecanismos inmunitarios que incluyen hipo e hipertiroidismo, neumonitis, hepatitis, colitis y reacciones adversas cutáneas.

Los resultados de calidad de vida del Estudio 1676 (22), muestran que las pacientes con respuesta (es decir, pacientes que mejoraron  $\geq 10$  puntos desde el inicio en el cuestionario EORTC QLQ-C30) fue mayor en pacientes que recibieron cemiplimab respecto a aquellas que recibieron quimioterapia y las pacientes sin respuesta (es decir, pacientes que empeoraron  $\geq 10$  puntos desde el inicio) fue menor en el grupo de cemiplimab que en el de quimioterapia en el ciclo 7 en la población con CCE y en el ciclo 8 en la población total. La mediana del tiempo hasta el deterioro definitivo (empeoramiento sostenido  $\geq 10$  puntos) fue mayor con cemiplimab que con quimioterapia (17). Se observaron resultados favorables con cemiplimab frente a la quimioterapia en la mayoría de las escalas de funcionamiento y síntomas, alcanzando el umbral clínicamente significativo para las diferencias entre grupos en el funcionamiento del rol, la pérdida de apetito y el dolor (22).

Pembrolizumab) está aprobado por la FDA, en pacientes con CC recurrente, metastásico y/o persistente con expresión tumoral de PD-L1 CPS  $\geq 1$  que han recibido al menos una línea de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica, durante un máximo de 2 años, en base a los resultados del ensayo de fase II KEYNOTE-158 (36,41,42,43) abierto, multicohorte, de un solo grupo de tratamiento. Las pacientes recibieron pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas por vía intravenosa hasta toxicidad inaceptable o progresión documentada de la enfermedad o hasta 2 años en pacientes sin progresión. El estudio incluyó una cohorte de mujeres con CC avanzado que había progresado durante la quimioterapia (cohorte E, n =98), un 78,6% (n=77) con expresión de PD-L1 CPS  $\geq 1$ . La mediana de la duración de la exposición a pembrolizumab fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 22,1 meses). Después de una mediana de seguimiento de 11,7 meses, la TRO (variable principal) según RECIST v1.1. evaluada por una revisión central independiente en pacientes con expresión de PD-L1 CPS  $\geq 1$  fue del 14,3% (2,6% RC y 11,7% RP). No se alcanzó la mediana de duración estimada de la respuesta basada en 11 pacientes con respuesta según una revisión independiente (rango 4,1, 18,6+ meses), el 91% tuvo una duración de respuesta mayor o igual a 6 meses. No se observaron respuestas en pacientes con tumores con expresión de PD-L1 negativa (CPS  $<1$ ). Las características basales de estas 77 pacientes fueron: mediana de edad de 45 años; 32% ECOG PS 0, 68% ECOG PS 1, 92% con CCE, 6% adenocarcinoma y el 1% histología adenoescamosa; el 95% metastásico (M1) y el 5% enfermedad recurrente. El 35% había recibido un tratamiento previo en el entorno recurrente o metastásico y el 65% dos o más líneas previas (43). Pembrolizumab se suspendió por EA en el 8% de las pacientes. Se produjeron reacciones adversas graves en el 39% de las pacientes (43). En el 65,3% de las pacientes se informaron efectos adversos relacionados con el tratamiento (EART), un 12,2% de grado  $\geq 3$ . No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento (42). Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$  de las pacientes) fueron fatiga, dolor, pirexia, edema periférico, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, disminución del apetito, hemorragia, infección del tracto urinario (ITU), infecciones, erupción cutánea, hipotiroidismo, dolor de cabeza y disnea (43).

Tisotumab vedotina, un anticuerpo frente al factor tisular conjugado con monometil auristatina E (MMAE), un inhibidor de microtúbulos, está aprobado por la FDA en pacientes con CC metastásico o recurrente con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia, en base a los resultados de un ensayo clínico de fase II abierto, multicéntrico y de un solo grupo de tratamiento (NCT03438396, Innovatv 204/Gog-3023/Engot-CX6) (37,44,45). La dosis recomendada de tisotumab vedotina es de 2 mg/kg (hasta un máximo de 200 mg) por vía intravenosa cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La eficacia se evaluó en 101 pacientes con CC recurrente o metastásico que habían recibido no más de dos regímenes sistémicos previos en el entorno recurrente o metastásico, incluido al menos un régimen de quimioterapia previo basado en platino. Se excluyó a las pacientes con enfermedad ocular superficial (afectación de la córnea o la conjuntiva) activa y con antecedentes de conjuntivitis cicatrizal, síndrome de Stevens Johnson, neuropatía periférica grado  $\geq 2$  o con defectos de coagulación con riesgo de



hemorragia, así como pacientes con enfermedades neurológicas como ictus o malformaciones arteriovenosas; enfermedades cardiovasculares como angina inestable o infarto en los 6 meses previos o antecedentes de cardiopatía congestiva; cirugías recientes o histologías no epiteliales. La mediana de edad fue de 50 años, el 68% con CCE, 27% adenocarcinoma y el 5% histología adenoescamosa. El estado funcional ECOG fue 0 (58%) o 1 (42%). El 70% de las pacientes había recibido una línea de tratamiento sistémico previa y el 30% dos líneas previas. El 69% de las pacientes había recibido bevacizumab como parte de una terapia sistémica previa. El 63% recibió bevacizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o paclitaxel y topotecán) como terapia de primera línea (44). Tras una mediana de 10 meses de seguimiento, la TRO (variable principal) fue del 24% (7% RC y 17% RP) según un comité de revisión independiente utilizando los criterios RECIST v1.1. y mediana de duración de la respuesta de 8,3 meses (IC 95%: 4,2, no alcanzada), la mediana del tiempo de respuesta fue de 1,4 meses (rango, 1,1 a 5,1). Las pacientes recibieron tratamiento una mediana de 4,2 meses (mediana de 6 dosis). El 65% de las pacientes interrumpieron el tratamiento por progresión radiográfica, el 13% por toxicidad, el 8% por progresión clínica, 5% por retirada del consentimiento, 4% por fallecimiento y el 1% por decisión del investigador (44). En cuanto al perfil de seguridad, se informaron EART de grado  $\geq 3$  en el 28% de las pacientes (neutropenia, fatiga, queratitis ulcerosa y neuropatía periférica), en el 13% EART graves y el investigador consideró que una muerte debida a shock séptico estuvo relacionada con el tratamiento y hubo otras tres muertes que no se relacionaron con el tratamiento del estudio. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 25\%$ ) fueron anemia, leucopenia y linfopenia, fatiga, náuseas, neuropatía periférica, alopecia, epistaxis, conjuntivitis, hemorragia, aumento de la creatinina, ojo seco, aumento del índice internacional normalizado de protrombina (INR), tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, diarrea y exantema/erupción cutánea. Se debe prestar especial atención a la toxicidad ocular. Actualmente hay en curso un ensayo de fase III (innovaTV301/ENGOT-cx12/GOG-3057, NCT04697628), que compara tisotumab vedotina con quimioterapia a elección del investigador (topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed) en segunda línea, con fecha prevista de finalización del estudio en 2024 (46).

## Conclusión

Cemiplimab en monoterapia ha mostrado eficacia superior al tratamiento con quimioterapia elegida por el investigador (pemetrexed, topotecán, irinotecán, gemcitabina o vinorelbina) en el tratamiento del CC metastásico o recurrente con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia basada en platino en un estudio de fase III (Estudio 1676), independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. El estudio excluyó a las pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica con agentes inmunosupresores en los 5 años previos y tratamiento previo con terapia anti-PD-1/PD-L1. La determinación de PD-L1 en el estudio pivotal no fue sistematizada y no es posible obtener conclusiones sobre la influencia de este marcador potencial.

En la población total del estudio por ITT, se observó una mejora estadísticamente significativa de la SG (variable principal), mediana de SG con cemiplimab de 12,0 meses (IC 95%: 10,3-13,5) en comparación con 8,5 meses (IC 95%: 7,5-9,6) con quimioterapia (HR 0,69; IC 95%: 0,56-0,84;  $p < 0,001$ ) tras una mediana de seguimiento de 18,2 meses. Los resultados de SG de un año más de seguimiento (exploratorios) confirmaron el beneficio en SG. No se observó beneficio en la SLP (variable secundaria evaluada por el investigador según criterios RECIST 1.1), mediana de SLP de 2,8 meses (IC 95%: 2,6-3,9) con cemiplimab y de 2,9 meses (IC 95%: 2,7-3,4) con quimioterapia (HR 0,75; IC 95%: 0,63-0,89,  $p < 0,001$ ). La TRO fue del 16,4% (3,3% RC y 13,2% RP) en el grupo de cemiplimab y del 6,3% (1,0% RC y 5,3% RP) en el grupo de quimioterapia ( $p < 0,001$ ).

El beneficio en eficacia de cemiplimab está acompañado de un peor perfil de seguridad y tolerabilidad, en lo que se refiere a EAim, EAG, EA fatales, así como a EA que llevaron a la suspensión del tratamiento, si bien, no se han generado nuevas señales o alertas de seguridad, y el perfil de toxicidad de cemiplimab está en línea con el previamente informado en otras indicaciones. Los EA de grado 3-4 se informaron con mayor frecuencia en el grupo de quimioterapia. Los EA de grado  $\geq 3$  más frecuentes en el brazo de cemiplimab fueron: anemia, infección urinaria, hipopotasemia, astenia e

hidronefrosis y en el brazo de quimioterapia fueron: anemia, neutropenia, trombocitopenia, infección de vías urinarias y vómitos.

Con los datos actualmente disponibles, que muestran un beneficio de cemiplimab frente a la quimioterapia, con un perfil de toxicidad diferente, y que no se dispone de otros tratamientos que hayan demostrado mejorar la supervivencia a largo plazo, cemiplimab en monoterapia es una opción a considerar frente a los esquemas de quimioterapia actualmente utilizados en práctica clínica en el tratamiento de pacientes con CC metastásico o recurrente con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia basada en platino, y que no hayan recibido inmunoterapia previamente. Las pacientes no deben ser candidatas a exenteración pélvica, ni a tratamiento radical curativo con cirugía o radioterapia.

Cemiplimab se administraría hasta progresión radiológica confirmada o clínica (lo que suceda antes), toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años (32 ciclos de 3 semanas).

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Asociación de pacientes de cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 3.** Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia.

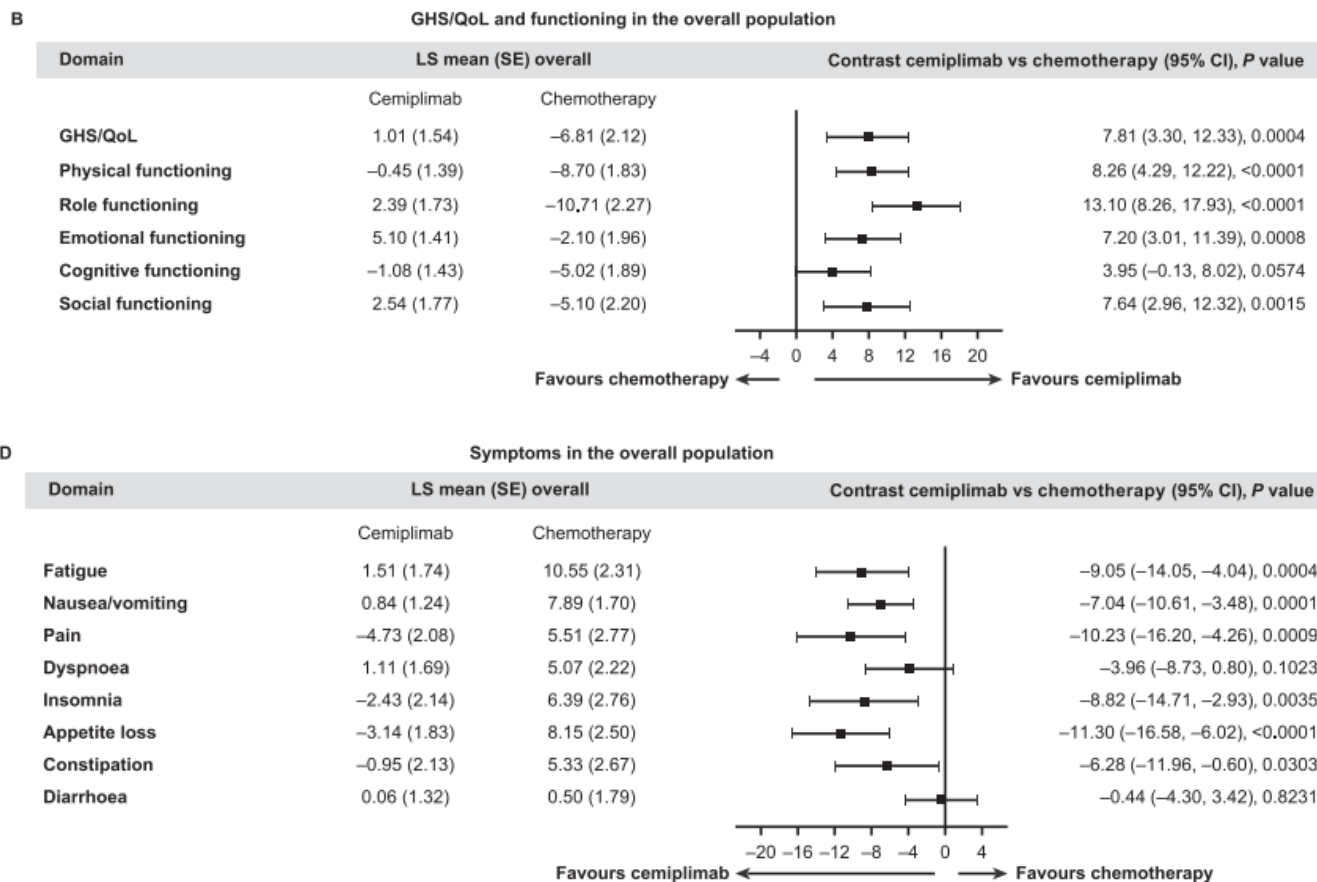
Resultados de eficacia	Cemiplimab N =304	Quimioterapia a elección del investigador N = 304	HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
<b>Variable principal: Supervivencia global (SG)</b>					
Mediana del tiempo de SG, meses (IC 95%)	12,0 (10,3 - 13,5)	8,5 (7,5 - 9,6)	0,685 (0,56 - 0,84)	0,00011	7 (5 - 16)
<b>Variables secundarias</b>					
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador</b>					
Mediana del tiempo de SLP, meses (IC 95%)	2,8 (2,6 - 3,9)	2,9 (2,7 - 3,4)	0,745 (0,62 - 0,89)	0,00048	12 (7 - 32)
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador</b>			Diferencia		
TRO n (%)	50 (16,4)	19 (6,3)	10,1		10
<b>Duración de la respuesta (DR) en pacientes con respuesta</b>			Diferencia		
Mediana DR, meses (IC 95%)	16,4 (12,4 - no alcanzada)	6,9 (5,1 - 7,7)	9,5		
<b>Tasa de respuesta a un tiempo determinado</b>			<b>RAR (IC 95%)</b>		<b>NNT (IC 95%)</b>
-Ej. Tasa de SG a 24 meses, (%) (IC 95%)	23,6 (17,1 - 30,6)	12,8 (8,0 - 18,8)	10,8		9

Quimioterapia a elección del investigador: pemetrexed, topotecán, irinotecán, gemcitabina o vinorelbina



Figura 1. Diferencias desde el inicio y en los diferentes grupos de tratamiento.

Overall changes from baseline and differences between treatment groups. GHS/QoL and functioning scales in the overall population (B). Symptoms in the overall population (D).



## Referencias

1. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical Cancer: Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv72-iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262.
2. de Juan A, Redondo A, Rubio MJ, García Y, Cueva J, Gaba L, Yubero A, Alarcón J, Maximiano C, Oaknin A. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020 Feb;22(2):270-278. doi: 10.1007/s12094-019-02271-z. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31981078.
3. Sato Y, Tanaka K, Kobayashi Y, Shibuya H, Nishigaya Y, Momomura M, et al. Uterine cervical cancer with brain metastasis as the initial site of presentation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(7):1145-8. doi: 10.1111/jog.12668.
4. Chekrine T, Hassouni A, Jouhadi H, Sahraoui S, Bouchbika Z, Taleb A, et al. Brain metastasis of carcinoma of the cervix. *Pan Afr Med J.* 2013;14:114. doi: 10.11604/pamj.2013.14.114.2215.
5. Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer.* 2003 May 1;97(9):2196-202. doi: 10.1002/cncr.11371.
6. Zhou J, Wu SG, Sun JY, Li FY, Lin HX, Chen QH, He ZY. Comparison of clinical outcomes of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix after definitive radiotherapy: a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Jan;143(1):115-122. doi: 10.1007/s00432-016-2246-9. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27646608.
7. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(1):129-35.
8. Xing B, Guo J, Sheng Y, Wu G, Zhao Y. Human papillomavirus, Human Papillomavirus-Negative Cervical Cancer: A Comprehensive Review. *Front. Oncol.*, 17 February 2021. Sec. Women's Cancer. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.606335>.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Cervical cancer, version 1.2022
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.
12. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019 Apr 15;144(8):1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30350310
13. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: [https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf).
14. Lorin L, Bertaut A, Hudry D, Beltjens F, Roignot P, Bone-Lepinoy MC, Douvier S, Arveux P. About invasive cervical cancer: a French population based study between 1998 and 2010. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Aug;191:1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.04.007. Epub 2015 May 12. PMID: 26004674.
15. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet.* 2019;393:169-82.
16. European Public Assessment Report de Keytruda® (pembrolizumab). Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0117. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
17. European Public Assessment Report de Libtayo® (cemiplimab). Procedimiento N° EMEA/H/C/004844/II/0026. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0026-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
18. Ficha técnica de Libtayo® (cemiplimab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_es.pdf).
19. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):544-555. doi: 10.1056/NEJMoa2112187.
20. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16:139-144.
21. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2008;44:1793-1798. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.05.008>



22. Oaknin A, Monk BJ, Vergote I, Cristina de Melo A, Kim YM, Lisyanskaya AS, et al. EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer. *Eur J Cancer*. 2022 Oct;174:299-309. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.016.
23. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res*. 1996;5:555-567. <https://doi.org/10.1007/BF00439229>
24. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340-66.
25. ESMO MCBS scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-361-1>
26. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4649-4655.
27. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol*. 2015;33:2129-2135.
28. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:734-743.
29. Park KJ, Braschi-Amirfarzan M, DiPiro PJ, Giardino AA, Jagannathan JP, Howard SA, et al. Multimodality imaging of locally recurrent and metastatic cervical cancer: emphasis on histology, prognosis, and management. *Abdom Radiol NY*. 2016;41(12):2496-508. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0825-5>.
30. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):3-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.022>.
31. Pfaendler KS, Tewari KS. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):22-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.022>.
32. Boussios, S.; Seraj, E.; Zarkavelis, G.; Petrakis, D.; Kollas, A.; Kafantari, A.; Assi, A.; Tatsi, K.; Pavlidis, N.; Pentheroudakis, G. Management of Patients with Recurrent/Advanced Cervical Cancer beyond First Line Platinum Regimens: Where Do We Stand? A Literature Review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2016, 108, 164-174.
33. Cibula D, Pötter R, Chiva L, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fisherova D, et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)/European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)/European Society of Pathology(ESP). Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2018;28(4):641-655. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001216
34. Han X, Chang WW, Xia X. Immune checkpoint inhibitors in advanced and recurrent/metastatic cervical cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022 ;12:996495. DOI: 10.3389/fonc.2022.996495.
35. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_es.pdf).
36. FDA Approves Pembrolizumab for Advanced Cervical Cancer with Disease Progression During or After Chemotherapy. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-cervical-cancer-disease-progression-during-or-after-chemotherapy>.
37. US Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to tisotumab vedotin-tftv for recurrent or metastatic cervical cancer. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tisotumab-vedotin-tftv-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer>.
38. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 1;27(7):1069-74. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9043.
39. European Society for Medical Oncology (ESMO) – Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2017
40. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1654-1663. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0.



41. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385:1856-1867. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435.
42. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(17):1470–8. doi: 10.1200/JCO.18.01265.
43. FDA. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information KEYTRUDA® (pembrolizumab). Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125514s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s034lbl.pdf).
44. FDA. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information TIVDAKTM (tisotumab vedotin-tftv). Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761208Orig1s000bledt.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761208Orig1s000bledt.pdf).
45. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, González-Martín A, Randall L, Cibula D, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):609-619. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00056-5.
46. Tisotumab Vedotin vs Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (innovaTV 301). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04697628>.

