

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-315/V1/30102024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab en el tratamiento del cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

Fecha de publicación: 30 de octubre de 2024

Índice

Introducción.....	1
Pembrolizumab (Keytruda®)	3
Farmacología.....	3
Eficacia (16-19).....	3
Seguridad (16-19).....	13
Valoración del beneficio clínico.....	16
Discusión.....	16
Conclusión.....	20
Grupo de expertos.....	22
Anexo.....	23
Referencias.....	24

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 exocérvix y el endocérvix. 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 leiomiomasarcoma entre otros (1). El CC adenoescamoso avanzado se asocia 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).

Para la clasificación del CC, 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, pero existiendo correlación entre ambos (5). El CC se clasifica clínicamente según el tamaño del tumor, la afectación vaginal o parametrial, la

extensión de la vejiga/recto y las metástasis a distancia. El principal factor pronóstico es el estadio tumoral (2). La evaluación del riesgo tumoral 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.

Aunque el CC es una enfermedad en gran parte prevenible, debido a la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) y a los programas de cribado, sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres a nivel mundial. El CC es la 4ª neoplasia más frecuente en mujeres (2, 6, 7), y ocupó el 2º lugar como la principal causa de muerte por cáncer en mujeres jóvenes de entre 20 y 39 años en 2020 (6). En Europa, la incidencia (tasa estandarizada por edad por 100.000) oscila entre 7 en Europa occidental y 14,5 en Europa oriental (8). La mortalidad (por 100.000) oscila entre 2,1 (Norte) y 6,6 (Centro/Este) con cerca de 26.000 muertes en 2018 (9). En España es la 11ª neoplasia más frecuente en mujeres (10) y la 3ª neoplasia ginecológica en incidencia y mortalidad en el 2020, con un total un 673 fallecidas (10).

Los programas de cribado de CC han reducido las tasas de incidencia y mortalidad. Las tasas de supervivencia a 5 años disminuyen con el estadio al diagnóstico, llegando a ser del 15-17% para la enfermedad metastásica (11).

La infección crónica por VPH es la causa fundamental en más del 99% de los CC. 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). Otros cofactores importantes incluyen el tabaquismo, algunas infecciones de transmisión sexual, un mayor número de partos, edad temprana de inicio del coito, numerosas parejas sexuales, uso prolongado de anticonceptivos orales e inmunosupresión crónica (12, 13). Hasta un 90% de las infecciones por VPH se eliminan sin tratamiento durante los primeros 2 años y solo aquellas que se cronifican pueden dar lugar a lesiones precancerosas que progresen a cáncer invasivo.

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 incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia solas o en combinación, según el estadio de la enfermedad (12, 14).

El tratamiento estándar de quimioterapia en primera línea de 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, 12).

Aproximadamente el 30% de las pacientes con CC sufrirán una recaída, a pesar de haber recibido un tratamiento óptimo. Hasta un 75% ocurren en los 3 años siguientes al diagnóstico. Las localizaciones más frecuentes de las recaídas son pélvica y ganglionar paraaórtica. En pacientes que progresan después de la primera línea de tratamiento, se han evaluado diferentes agentes citostáticos, vinorelbina, topotecán, gemcitabina o nabpaclitaxel (1, 2, 12). Sin embargo, las tasas de respuesta son bajas y la duración de las respuestas es corta. No se dispone de un tratamiento estándar en segunda línea (1). Aunque se han logrado progresos significativos en la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia para tratar el CC, aún existen diferencias significativas en el pronóstico, especialmente en pacientes de edad avanzada (15).

Pembrolizumab en combinación es la primera inmunoterapia autorizada para CC en la UE.

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, ha sido autorizado 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*) ≥ 1 .

La dosis recomendada de pembrolizumab es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas administrados mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. No se recomiendan reducciones de dosis y se debe suspender temporal o definitivamente para controlar las reacciones adversas. Se continuará el tratamiento con pembrolizumab mientras se observe beneficio clínico, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta que se alcance la duración máxima del tratamiento de 24 meses (35 ciclos si pembrolizumab se administra cada 3 semanas o 17 ciclos si se administra cada 6 semanas) (16).

Las mujeres en edad fértil deben evitar de forma fiable el embarazo durante el tratamiento con pembrolizumab y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab. Se desconoce si pembrolizumab se excreta en la leche materna.

Keytruda® (pembrolizumab) se presenta como concentrado para solución para perfusión de 25 mg/ml, en viales de 4 ml.

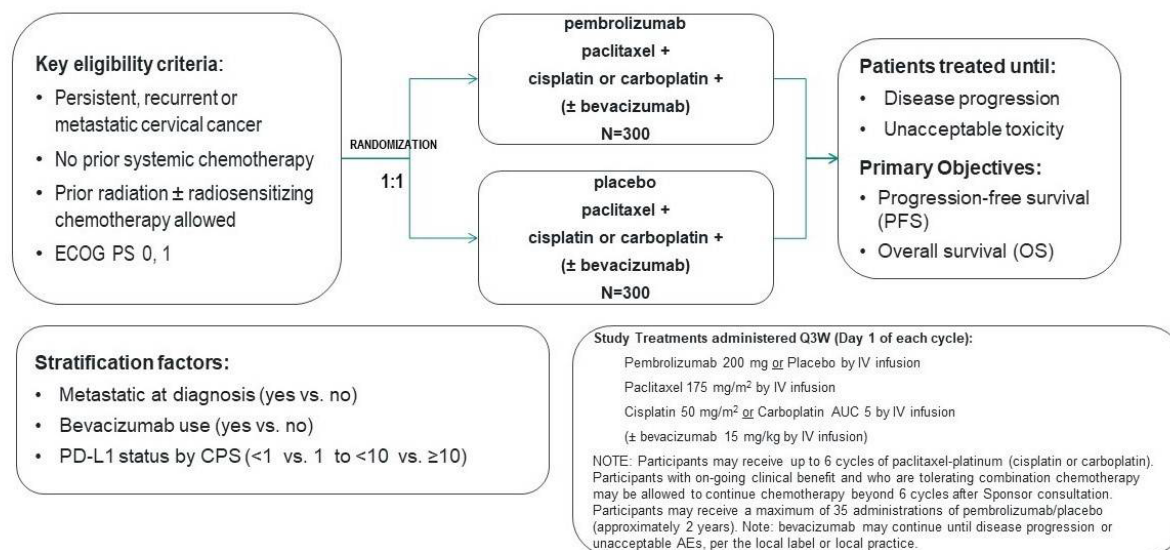
Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4), que se une al receptor de muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar en células tumorales y/o células en el microambiente tumoral (16).

Eficacia (16-19)

La eficacia y seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino), con o sin bevacizumab para el tratamiento del CC persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS ≥ 1 , fue evaluada en el ensayo clínico de fase III KEYNOTE-826, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. No se han realizado estudios de dosis-respuesta específicamente para esta indicación, ni para la combinación de pembrolizumab con bevacizumab. En la figura 1 se muestra el diseño del estudio KEYNOTE-826.

Figura 1. Diseño del ensayo clínico KEYNOTE-826 (17)



Abreviaturas: AEs = *adverse events*; AUC = *area under the concentration-time curve*; CPS = *combined positive score*; ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score*; IV = *intravenous*; OS = *overall survival*; PD-L1 = *Programmed cell death 1 ligand 1*; PFS = *progression-free survival*; Q3W = *every 3 weeks for up to 35 cycles*.

Se incluyeron mujeres adultas con carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso o adenocarcinoma del cuello uterino persistente, recurrente o metastásico que no habían sido tratadas con quimioterapia sistémica anteriormente. Se permitió incluir pacientes que recibieron radioterapia con o sin quimioterapia utilizada como agente radiosensibilizador, completada al menos 2 semanas antes de la aleatorización y con resolución de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Las pacientes debían presentar enfermedad medible según criterios RECIST 1.1, adecuada función orgánica y un ECOG entre 0 y 1 en los 14 días anteriores a la aleatorización. Se debía disponer de una muestra de tejido tumoral para la determinación prospectiva del estado de PD-L1. Se excluyeron del estudio mujeres con metástasis cerebrales activas y/o carcinomatosis leptomeníngea, enfermedades autoinmunes activas, que hubiera requerido tratamiento sistémico en los 2 años previos o alguna condición médica que precisara tratamiento sistémico inmunosupresor en la semana previa a la aleatorización. Tampoco se incluyeron pacientes con infecciones activas, antecedentes de VIH, hepatitis B, hepatitis C o tuberculosis activas, y neumonitis (no infecciosa) previa o actual que requiriera tratamiento esteroideo. Asimismo, no fueron incluidas pacientes con otra neoplasia maligna en progresión o que hubiese requerido tratamiento en los últimos 3 años ni aquellas que hubiesen recibido tratamiento previo con anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2 o con un agente dirigido a otro receptor de células T estimulador o co-inhibidor (p.ej., CTLA-4, OX-40, CD137). Para las mujeres en edad fértil se requirió una prueba de embarazo negativa en las 72 horas previas a la aleatorización.

Un total de 617 pacientes fueron aleatorizadas 1:1 a uno de los dos grupos de tratamiento:

- Brazo experimental: Grupo de tratamiento 1 (n=308): pembrolizumab 200 mg más quimioterapia con o sin bevacizumab cada 3 semanas.
- Brazo control: Grupo de tratamiento 2 (n=309): placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab cada 3 semanas.

El investigador seleccionó uno de los siguientes 4 esquemas de quimioterapia antes de la aleatorización:

1. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatino 50 mg/m²
2. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatino 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 5 mg/ml/min
4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Todos los medicamentos del ensayo se administraron mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas de tratamiento. Opcionalmente cisplatino pudo ser administrado el día 2 de cada ciclo. El uso de bevacizumab fue a criterio del investigador antes de la aleatorización. La duración máxima de la quimioterapia fue de 6 ciclos; pero pacientes con un beneficio clínico mantenido que toleraban la quimioterapia podían continuar si era autorizado. No hubo un número máximo de administraciones de bevacizumab. El tratamiento con pembrolizumab continuó hasta progresión de la enfermedad, definida según los criterios RECIST v1.1, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 35 ciclos (2 años) o número máximo de ciclos permitidos de cada fármaco. Se permitió continuar la administración de pembrolizumab más allá de la progresión si la paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico.

Se realizó la evaluación del estado tumoral en la semana 9 y luego cada 9 semanas durante el primer año (54 semanas), y posteriormente cada 12 semanas.

En el ensayo KEYNOTE-826 el CPS fue elegido como el método de evaluación de la expresión de PD-L1. El CPS se definió como el número de células que presentan tinción al PD-L1 (células tumorales, linfocitos y macrófagos) dividido por el número total de células viables del tumor multiplicado por 100 (20) y se estableció como positivo un valor $\geq 1\%$. La determinación se realizó de forma centralizada utilizando el kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™.

La aleatorización se estratificó según el estado metastásico [estadio IVB de la FIGO 2009 (21)] en el diagnóstico inicial (sí vs. no), la decisión del investigador para usar bevacizumab (sí vs. no) y la expresión de PD-L1 (CPS < 1 frente a CPS 1 a < 10 frente a CPS ≥ 10).

Las variables co-primarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP-INV) mediante los criterios RECIST v1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) evaluadas por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1, la SLP evaluada por revisión central independiente enmascarada (RCIE) y la calidad de vida medida con la escala EORTC QLQ-C30. La TRO evaluada por RCIE fue una variable exploratoria.

Todas las pacientes aleatorizadas se incluyeron en la población por intención de tratar (ITT). El análisis de eficacia principal (SG y SLP) se llevó a cabo en la población ITT.

Se planificaron 2 análisis intermedios (AI) además del análisis final (AF), con fecha de corte de la base de datos el 3 de octubre de 2022.

De las 617 pacientes incluidas, en el estudio 548 (88,8%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 (88,6% en el grupo de pembrolizumab y 89% en el grupo control) y 317 pacientes (51,4%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 10 . Entre estas 548 con PD-L1 CPS ≥ 1 , 273 pacientes fueron aleatorizadas a pembrolizumab en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, y 275 a placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab.

Las características basales de las 548 pacientes con tumores con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 fueron: mediana de edad de 51 años (rango: 22 a 82), 15,9% edad ≥ 65 años, 3,3% ≥ 75 años; 59,3% de raza blanca, 17,9% de raza asiática y 1,1% de raza negra; 56,2% y 43,4% con un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente. El 18,8% presentaba estadio I al diagnóstico, 29,4% estadio II, 2,2% III, 2% IIIA, 14,2% IIIB, 1,6% IVA y 31,8% IVB. El 74,5% presentaba carcinoma de células escamosas, el 20,6% adenocarcinoma, el 4,6% histología adenoescamosa y el 0,4% otras histologías. Hubo menos pacientes con histología de adenocarcinoma en el brazo de pembrolizumab CPS ≥ 1 (17,2% vs. 24,0%). El 21% de las mujeres presentaban metástasis al inicio, el 59,5% enfermedad persistente o recurrente con metástasis a distancia y el 19,5% enfermedad persistente o recurrente sin metástasis a distancia. El 42,2% mostraron valores de PD-L1 CPS 1 a < 10 y el 57,8% PD-L1 CPS ≥ 10 . En cuanto al tratamiento previo que habían recibido las pacientes un 39,2% habían recibido solo quimiorradioterapia previa, el 16,6% quimiorradioterapia previa y cirugía, el 8,9% solo radioterapia y el 7,1% solo cirugía, mientras que un 21% no había recibido tratamiento previo.

En el primer análisis intermedio (fecha de corte de datos 3 de mayo de 2021), el 63,8% de las pacientes del brazo experimental y el 82,5% del brazo control habían suspendido el tratamiento, con mayor tasa de progresión en el brazo de control, mientras que la interrupción por eventos adversos (EA) fue más frecuente en el brazo de pembrolizumab (12,4% vs. 7,8%).

En el análisis final el 5,9% de las pacientes del brazo experimental y el 4,2% del brazo control seguían en tratamiento. La mediana de seguimiento incrementó a 39,1 meses (rango: 32,1 a 46,5) meses.

Las desviaciones importantes del protocolo fueron similares en ambos brazos de tratamiento y no se consideró que hubieran tenido impacto relevante en los resultados del estudio.

Los resultados finales de las principales variables de eficacia en las pacientes con CC persistente, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 (ITT) (fecha de corte de datos de 3-octubre-2022), se muestran en la tabla 1.

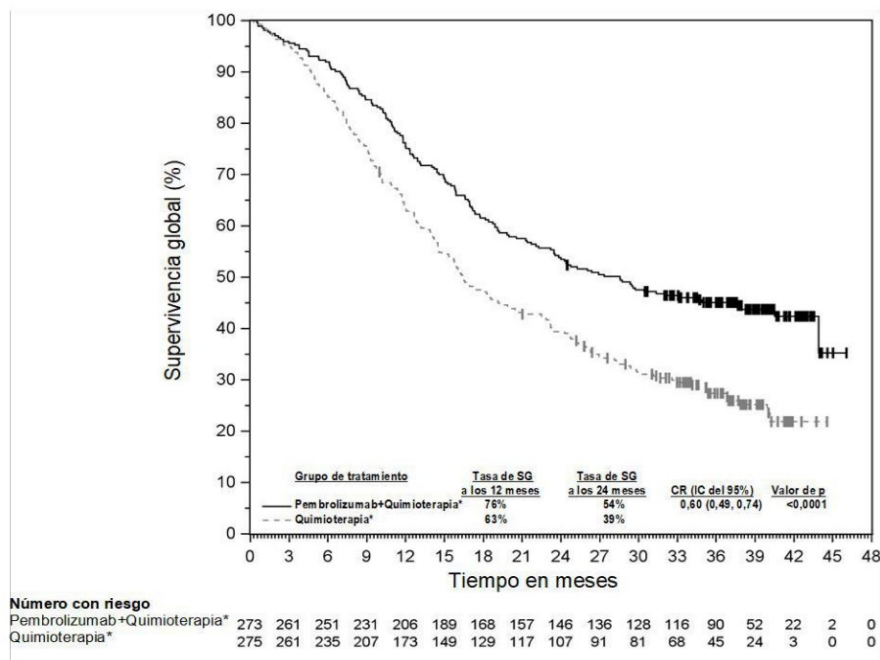
Tabla 1: Resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-826 en pacientes con expresión PD-L1 (CPS \geq 1) (fecha corte de datos: 03-octubre-2022) (39)

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas más quimioterapia* con o sin bevacizumab (n=273) pembro+QT±beva	Placebo más quimioterapia* con o sin bevacizumab (n=275) PBO+QT±beva
Variabes primarias		
Supervivencia libre de progresión por investigador (SLP-INV) con criterios RECIST v1.1		
Nº pacientes con acontecimiento (%)	171 (63)	220 (80)
Mediana SLP-INV en meses (IC 95%)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Tasa de SLP a los 12 meses (%)	45,6	33,7
Hazard Ratio† (IC 95%)	0,58 (0,47; 0,71)	
Valor de p§	< 0,0001	
Supervivencia global (SG)		
Nº pacientes con acontecimiento (%)	153 (56,0)	201 (73,0)
Mediana SG en meses (IC 95%)	28,6 (22,1; 38)	16,5 (14,5; 20,0)
Hazard Ratio† (IC 95%)	0,60 (0,49; 0,74)	
Valor de p‡	< 0,0001	
Variabes secundarias		
Tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por investigador		
TRO¶ % (IC 95%)	68,5 (62,6;74,0)	50,9 (44,8;57,0)
Respuesta completa %	25,6	14,5
Respuesta parcial %	42,9	36,4
Duración de la respuesta (DR)		

Mediana DR en meses (rango)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% con DR ≥ 12 meses#	55,9	45,3
% con DR ≥ 24 meses#	47,8	29,8
<p>* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)</p> <p>† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado</p> <p>§ Basado en la prueba de orden logarítmico (comparado con un límite alfa de 0,00144)</p> <p>‡ Basado en la prueba de orden logarítmico (comparado con un límite alfa de 0,00549)</p> <p>¶ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas</p> <p>+ No había progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación</p> <p># Basado en la estimación de Kaplan-Meier</p> <p>Abreviaturas: CPS = <i>Combined Positive Score</i>; IC = intervalo de confianza; ITT = intención de tratar; HR = <i>hazard ratio</i>; NA = no alcanzada; PBO = placebo; PD-L1 = <i>programmed cell death ligand 1</i>; RCIE = revisión central independiente enmascarada; RECIST = <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; SLP-INV = supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador; SLP-RCIE = supervivencia libre de progresión evaluada por revisión central independiente enmascarada.</p>		

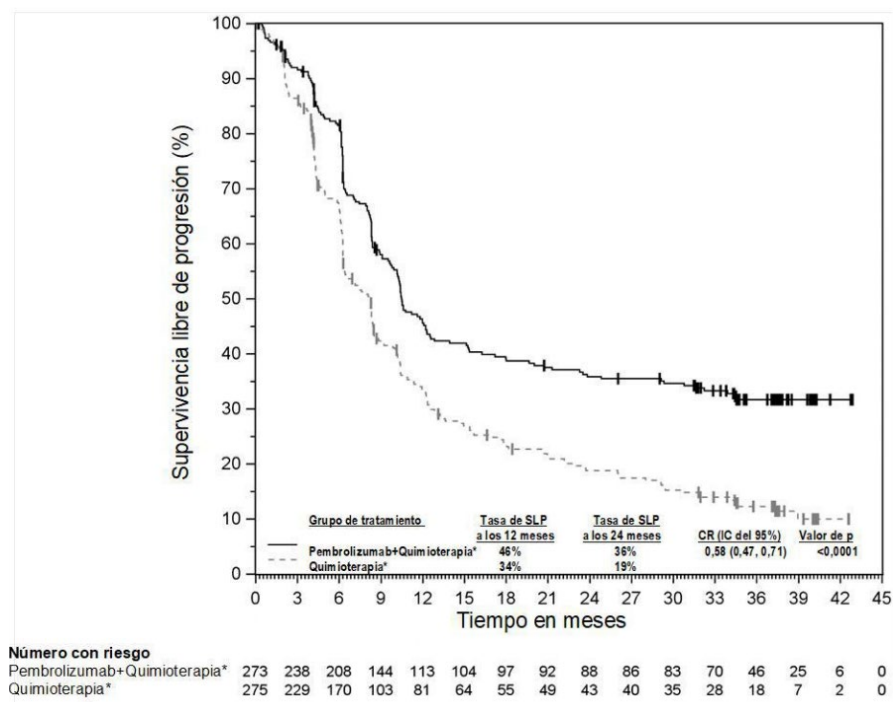
En las Figuras 2 y 3 se muestran las curvas Kaplan-Meier para la SG y la SLP-INV en las pacientes con CC persistente, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 CPS ≥1 (ITT) del análisis final.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-826 en pacientes con PD-L1 (CPS ≥ 1) (16)



*Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-826 en pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1) (16)



*Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab

(SG y SLP-INV) en comparación con placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab (PBO+QT±beva) en las mujeres con CC persistente, recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 CPS ≥ 1 , en todas las participantes del estudio, así como en aquellas pacientes con tumores con expresión PD-L1 CPS ≥ 10 .

El ensayo también demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP en pacientes aleatorizadas a pembro+QT±beva comparado con PBO+QT±beva en la población total del estudio.

Por otra parte, hubo 69/617 (11%) pacientes con PD-L1 CPS < 1 (35 en el grupo de pembro+QT±beva y 34 en el grupo de PBO+QT±beva). El análisis de los resultados de eficacia en este grupo fue exploratorio (post-hoc), solicitado durante el procedimiento por las Agencias reguladoras. El ensayo KEYNOTE-826 no fue diseñado ni tuvo suficiente potencia para la comparación entre los grupos de tratamiento (pembro+QT±beva y PBO+QT±beva) en las pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 CPS < 1 . La mediana de la SLP-INV con criterios RECIST 1.1 fue de 8,1 vs. 8,2 meses en los brazos pembro+QT±beva y PBO+QT±beva, respectivamente (HR 0,94; IC 95%: 0,52-1,70), la mediana de la SG fue de 19 vs. 18,9 meses en el grupo de pembro+QT±beva y PBO+QT±beva, respectivamente (HR 1,00; IC 95%: 0,53-1,89). Las TRO evaluadas por el investigador fueron del 48,6% vs. 55,9% y mediana de DR de 10,7 vs. 8,5 meses, respectivamente.

Resultados por histología

Aproximadamente el 70% de las pacientes tenían carcinoma de células escamosas y alrededor del 25% eran adenocarcinomas. En las pacientes con CPS ≥ 1 , el 74,5% (408/548 pacientes) presentaba carcinoma de células escamosas y 25,2% (138/547) carcinoma de células no escamosas (incluye histologías adenocarcinoma y adenoescamoso). La expresión de PD-L1 en los adenocarcinomas fue menor. En la población con CPS ≥ 1 , el beneficio de la adición de pembrolizumab sobre la SG fue consistente en ambas histologías. En las pacientes con carcinoma de células escamosas [(212/548 (52%) en el grupo de pembro+QT±beva y 197 (48,2%) en el grupo de PBO+QT±beva)], la SG mostró una HR de 0,60 (IC 95%: 0,46-0,79), frente a 0,70 (IC 95%: 0,41-1,20) de los carcinomas de células no escamosas, con ausencia de interacción.

Resultados en función del agente con platino administrado (cisplatino o carboplatino) (datos del primer análisis intermedio (fecha de corte de datos 3 de mayo de 2021))

Solo se proporcionaron resultados para la población total de pacientes incluida en el estudio, independientemente de la expresión de PD-L1 CPS. Recibieron carboplatino 495/617 (80,2%) pacientes (246 en el grupo de pembro+QT±beva y 249 en el grupo de PBO+QT±beva). La HR para SG fue de 0,69 (IC 95%: 0,54-0,89) y la TRO del 62,2% y 48,6%.

Recibieron cisplatino 120/617 (19,4%) pacientes (61 en el grupo de pembro+QT±beva y 59 en el grupo de PBO+QT±beva). La HR para SG fue de 0,59 (IC 95%: 0,32-1,09), y la TRO del 82% y 61% respectivamente. No hubo interacción en los resultados de las poblaciones tratadas con cisplatino o carboplatino.

Tratamiento antineoplásico sistémico posterior (datos del primer análisis intermedio (fecha de corte de datos 3 de mayo de 2021))

Después de la suspensión del tratamiento del estudio, una proporción similar de pacientes recibió tratamiento antineoplásico sistémico posterior (26% pembro+QT±beva vs. 31,1% PBO+QT±beva). Los tratamientos posteriores más frecuentes que recibieron las pacientes fueron: quimioterapia (25% vs. 26,2% en el grupo de pembro+QT±beva

y PBO+QT±beva, respectivamente), anti-VEGF/VEGFR (2,9% vs. 5,5%), inhibidores del punto de control inmunitario (1% vs. 4,9%) y terapias dirigidas (0,6% vs. 1,3%).

Resultados percibidos por el paciente (PRO) (datos del primer análisis intermedio (fecha de corte de datos 3 de mayo de 2021))

Hubo mayor número de pacientes del brazo que recibió la combinación (pembro+QT±beva) que manifestaron mejor calidad de vida (CdV) o igual con el cuestionario EQ-5D-5L en comparación con los participantes que recibieron PBO+QT±beva (78,3% vs. 71,7%, p de interacción = 0,033, sin ajustar por multiplicidad). Se observó un tiempo prolongado hasta el deterioro según la puntuación EQ-5D-5L VAS para las pacientes tratadas con pembro+QT±beva en comparación con las tratadas con PBO+QT±beva (HR 0,75; IC 95%: 0,58, 0,97; p nominal = 0,027, no ajustado por multiplicidad). Las diferencias en la puntuación del estado de salud global EORTC QLQ-C30 no fueron estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento.

Ensayos clínicos de apoyo: KEYNOTE-028 y KEYNOTE-158 (17, 22-24)

En el ensayo KEYNOTE-028 (17, 22, 23), multicohorte (20 cohortes de tumores sólidos avanzados PD-L1 positivos), no aleatorizado, multicéntrico, de fase Ib con pembrolizumab en monoterapia. En la cohorte de CC se incluyeron 24 pacientes con tumores refractarios/metastásicos PD-L1 positivos tratadas previamente. Recibieron pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta un máximo de 24 meses. La mediana de edad fue de 42 años (rango, 26 a 62 años), 22 (92%) pacientes habían recibido radioterapia previa y 15 (63%) habían recibido ≥ 2 líneas de tratamiento previo, incluyendo bevacizumab (para enfermedad avanzada (10, 42%). El objetivo principal del estudio fue la TRO según los criterios RECIST 1.1, determinado por el investigador. La mediana de seguimiento fue de 11,0 meses (rango, 1,3 a 32,2 meses). La TRO determinada por el investigador fue del 16,7% (IC 95%: 4,7-37,4), 4 (17%) pacientes con respuesta parcial (RP) confirmada y 3 (13%) con enfermedad estable. La TRO por evaluación radiológica central (n=20) fue del 10,0% (IC 95%: 1,2-31,7), 2 pacientes con RP confirmada. La mediana de DR para las cuatro pacientes que lograron una RP fue de 5,4 meses (4,1 a 7,5 meses) y la mediana de SG de 11 meses. Los efectos adversos (relacionados con el tratamiento (EART) se reportaron en 18 pacientes (75%), en 5 pacientes fueron EART de grado 3 y no se observaron EA grado ≥ 4 ni muertes relacionadas con el tratamiento.

En el ensayo KEYNOTE-158 (17, 23, 24) multicohorte, abierto, multicéntrico, de fase II, con pembrolizumab en monoterapia. Se incluyeron 98 pacientes con CC previamente tratadas con al menos una línea de tratamiento, independientemente de la expresión de PD-L1. Recibieron tratamiento con pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas hasta progresión, toxicidad intolerable o un máximo de 2 años. La histología de CC más frecuente fue carcinoma de células escamosas (92, 93,9%), la mediana de edad fue de 46 años (rango, 24 a 75 años), el 65,3% ECOG 1, el 78,6% habían recibido ≥ 1 líneas de tratamiento para la enfermedad recurrente o metastásica, el 84,5% presentaban PD-L1 positivo (CPS ≥ 1) y un 15,5% PD-L1 negativo (CPS < 1). El objetivo principal del estudio fue la TRO evaluada según los criterios RECIST 1.1 verificados por una revisión radiológica central independiente. La mediana de seguimiento fue de 10,2 meses (rango, 0,6 a 22,7 meses) (24). Todas las pacientes con respuesta confirmada (RC o RP) tenían tumores positivos para la expresión de PD-L1 (TRO 17,1%, 14/82) (17). La duración de la respuesta de > 6 meses se comunicó en más del 90% de las pacientes (24). Los EA relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 65,3% de las pacientes, y los más frecuentes fueron hipotiroidismo (10,2%), disminución del apetito (9,2%) y cansancio (9,2%), los EA de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento se informaron en el 12,2% de las pacientes (24). Los resultados del ensayo llevaron a la aprobación por la FDA de pembrolizumab en monoterapia en

pacientes con CC avanzado y PD-L1 positivo (CPS > 1) que habían progresado durante o después de quimioterapia (24).

Seguridad (16-19)

El perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia con/sin bevacizumab (pembro+QT±beva) comparado con el grupo de pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con/sin bevacizumab (PBO+QT±beva) en el tratamiento de tumores de cuello uterino con enfermedad persistente, recurrente o metastásica, se basa en los datos de las pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio KEYNOTE-826.

A fecha de corte de datos del 3 de mayo de 2021, 616 de las 617 pacientes aleatorizadas (307 pacientes en el grupo de pembro+QT±beva y 309 pacientes en el grupo de control PBO+QT±beva) recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado. No se permitieron reducciones de dosis con pembrolizumab. Más de la mitad de las pacientes recibieron bevacizumab, 196/307 (63,8%) pacientes del grupo de pembro+QT±beva y 193/309 (62,5%) en el grupo PBO+QT±beva. En general, la exposición en el grupo de placebo fue más corta que en el grupo de pembrolizumab. La mediana de exposición en las pacientes que recibieron bevacizumab en el grupo de pembrolizumab fue de 13,9 meses y de 9,7 meses en el grupo de placebo, la mediana de ciclos fue de 18 y 14, respectivamente. En el grupo de pacientes que no recibió bevacizumab y dentro del grupo de pembrolizumab la mediana de exposición fue de 6,3 meses vs. 5,4 meses en el grupo de placebo, con una mediana de 9 y 8 ciclos, respectivamente. La duración de la exposición >12 meses en el grupo de pacientes que había recibido bevacizumab fue del 54,6% en el grupo de pembro+QT+beva y del 40,9% en el grupo de PBO+QT+beva y en el grupo que no recibió bevacizumab fue del 28,5% y 14,7%, en el grupo de pembro+QT y PBO+QT, respectivamente. Destacar que el uso de bevacizumab se asoció con una exposición más prolongada al tratamiento en ambos brazos. Sin embargo, a diferencia del grupo de placebo, el grupo de pembrolizumab mostró un peor ECOG basal en pacientes que no recibieron bevacizumab (53,2% vs. 34,7% con ECOG 1 en el grupo de bevacizumab).

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento (EART) de cualquier grado ocurrieron de forma similar en el grupo de pacientes que recibieron pembrolizumab con quimioterapia que en el grupo de placebo con quimioterapia (97,1% vs. 97,1%, respectivamente), así como los EART de grado 3-5 (68,4% vs. 64,1%). Sin embargo, hubo una mayor proporción de pacientes que notificaron EA graves (EAG) relacionados con el tratamiento y retrasos por EART en las pacientes que recibieron pembrolizumab y quimioterapia respecto a las pacientes que recibieron placebo y quimioterapia (30,3% vs. 23% EAG relacionados con el tratamiento, y 31,3 vs. 22,3% interrupciones del tratamiento por EART, respectivamente). Resultados similares a los que ya se habían comunicado en otros ensayos con pembrolizumab en combinación con quimioterapia en otras indicaciones.

Los EART de cualquier grado ocurrieron en mayor proporción en el grupo de pacientes que recibieron pembro+QT+beva que en el grupo de pembro+QT sin bevacizumab (97,4% vs. 96,4%, respectivamente). Los EART de grado 3-5 (73% vs. 60,4%), EAG relacionados con el tratamiento (33,2% vs. 25,2%) y EA que llevaron a suspender el tratamiento (37,8% vs. 19,8%). Comparando el grupo de pacientes que recibieron pembro+QT+beva y PBO+QT+beva, los EART se comunicaron en el 97,4% vs. 98,4%, respectivamente, EART de grado 3-5 en el 73% vs. 65,3%, EAG relacionados con el tratamiento en el 33,2% vs. 24,9% y las suspensiones del tratamiento por EART en el 37,8% vs. 28,5%, respectivamente. Añadir pembrolizumab a la quimioterapia y bevacizumab aumentó la toxicidad del tratamiento.

Los EA más frecuentes (>30%) en el grupo de pacientes que recibió pembro+QT en comparación con el grupo que recibió PBO+QT fueron respectivamente: anemia (61,2 vs. 53,4%), alopecia (56,4 vs. 57,9%), náuseas (39,7 vs. 43,7%), diarrea (35,5 vs. 29,8%) y estreñimiento (28,3 vs. 33,0%). Los EART más frecuentes (>30%) en el subgrupo de pacientes que recibió pembro+QT en comparación con el subgrupo que recibió PBO+QT fueron respectivamente: alopecia (55,7% en cada grupo), anemia (48,5 vs. 42,7%) y náuseas (33,9 vs. 38,8%). Los EART de grado 3-5 más frecuentes en el grupo de pacientes que recibió pembro+QT en comparación con el grupo que recibió PBO+QT fueron respectivamente: anemia (24,8 vs. 21%) y disminución del recuento de neutrófilos (13 vs. 8,4%) y los EAG más frecuentes fueron respectivamente neutropenia febril (6,8 vs. 4,2%), infección del tracto urinario (5,2 vs. 5,8%) y anemia (4,6 vs. 3,9%). En las pacientes que recibieron bevacizumab, la hipertensión, proteinuria, erupción cutánea, aumento de ALT y epistaxis ocurrieron con más frecuencia que en ausencia de bevacizumab en ambos brazos de tratamiento.

Los EA más frecuentes (>30%) en el grupo de pacientes que recibió pembro+QT+beva en comparación con el grupo que recibió PBO+QT+beva fueron respectivamente: alopecia (57,7 vs. 62,7%), anemia (55,1 vs. 48,7%), náuseas (41,3 vs. 41,5%), diarrea (38,8 vs. 34,2%), fatiga (35,2 vs. 29%), hipertensión (34,7 vs. 33,7%), artralgia (31,1 vs. 28%), estreñimiento (31,1 vs. 36,3%), neuropatía periférica (30,1 vs. 28%), vómitos (30,1 vs. 27,5%). Los EART más frecuentes (>30%) en el grupo de pacientes que recibió pembro+QT+beva en comparación con el grupo que recibió PBO+QT+beva fueron respectivamente: alopecia (56,6 vs. 61,1%), anemia (41,3 vs. 38,3%) y náuseas (33,7 vs. 37,3%). Los EART de grado 3-5 en el grupo de pacientes que recibió pembro+QT+beva en comparación con el grupo que recibió PBO+QT+beva fueron respectivamente: anemia (20,4 vs. 14,5%), disminución del recuento de neutrófilos (14,8 vs. 10,4%), neutropenia (12,8 vs. 8,3%) e hipertensión (10,2 vs. 11,4%) y los EAG más frecuentes fueron respectivamente neutropenia febril (7,1 vs. 5,7%), infección del tracto urinario (6,1 vs. 6,2%) y anemia (5,6 vs. 2,6%). En comparación con el grupo de control, el tratamiento con pembrolizumab aumentó la incidencia de trastornos de la sangre y del sistema linfático (72,3% vs. 67,0%), trastornos endocrinos (25,7% vs. 12,6%) y trastornos hepatobiliares (6,2% vs. 4,9%). Algunos EA relacionados con la mielosupresión (como anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) se observaron predominantemente en los primeros 6 meses ya que estos están relacionados con la toxicidad asociada a la quimioterapia del tratamiento combinado.

Las muertes por EA fueron similares entre los grupos de tratamiento (3,9% grupo pembro+QT±beva vs 4,9% PBO+QT±beva, de estos, 0,7 vs. 1,3%, respectivamente, fueron por EART). En general la frecuencia de EA en el estudio KEYNOTE-826 fue similar a la de los datos históricos de pembrolizumab en combinación con quimioterapia, con excepción de las muertes que fue mayor en el conjunto de datos históricos agrupados, probablemente debido a la mayor edad de las pacientes, la duración del tratamiento y el diferente curso clínico específico de cada tumor.

Los EA de especial interés (EAEI) fueron más frecuentes en el grupo de pembrolizumab en comparación con el control (69,2 vs. 40,7%), en línea con los EA conocidos para la monoterapia con pembrolizumab, como: hipotiroidismo (19,2 vs. 12,1%), hipertiroidismo (7,1 vs. 3,8%), colitis (6,5 vs. 1,9%), reacciones cutáneas graves (5 vs. 0,4%), neumonitis (1,9 vs. 0,4%) y hepatitis (1,6 vs. 0,4%). La frecuencia de EAEI (41 vs. 26,5%), EAEI de grado 3-5 (13,4 vs. 5,2%), EAEI de grado 3-5 relacionados con el fármaco (11,7 vs. 4,2%) y las interrupciones de dosis por EAEI (8,8 vs. 3,6%) fueron más altas que las previamente informadas con la experiencia de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia. Pembrolizumab se asoció con una mayor tasa de trastornos endocrinos. Hubo una (0,3%) muerte relacionada con EAEI en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia que no recibió bevacizumab (pembro+QT). Estos resultados fueron consistentes con los del análisis ajustado por exposición. Las

reacciones importantes identificadas con pembrolizumab son las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y endocrinopatías).

No hubo una tendencia en las anomalías de laboratorio que sugieran problemas de seguridad, aunque algunas de ellas, en particular, anomalías de la función hepática y neutropenia, se produjeron con mayor frecuencia en las pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con las que no recibieron bevacizumab, y fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de bevacizumab, mostrando una tendencia similar en ambos brazos de tratamiento (pembro+QT±beva y PBO+QT±beva).

Las interrupciones del tratamiento fueron mayores en el grupo de pembrolizumab en comparación con el grupo control, particularmente en asociación con bevacizumab. La misma tendencia se observó en el brazo de control. En el 37,5% vs. 26,5% de las pacientes de los grupos pembro+QT±beva y PBO+QT±beva, respectivamente, se suspendió el tratamiento por EA, siendo en el 31,3% vs. 22,3% suspensiones por EA relacionadas con el tratamiento respectivamente.

La combinación pembro+QT+beva fue la que mostró un peor perfil de seguridad. Los datos muestran toxicidades añadidas para cada componente del esquema. La combinación de pembro+QT sin bevacizumab pareció tolerarse de manera similar que el tratamiento con PBO+QT con bevacizumab.

En cuanto a la seguridad en pacientes mayores, la tolerabilidad en el grupo de pacientes tratadas con pembrolizumab en combinación con quimioterapia con/sin bevacizumab empeoró con la edad. Aumentaron los EA en todas las categorías en pacientes > 65 años en comparación con < 65 años. El número limitado de pacientes >75 años dificulta extraer conclusiones en este grupo de edad, que se caracteriza históricamente por un peor perfil de toxicidad de pembrolizumab cuando se administra en combinación con quimioterapia.

En base a la experiencia previa con pembrolizumab en combinación con quimioterapia, se ha observado que la seguridad de los regímenes combinados generalmente refleja la toxicidad establecida de los componentes individuales del fármaco combinado. El perfil de EA observado en el estudio KEYNOTE-826 fue consistente con el perfil de seguridad conocido de pembrolizumab, quimioterapia y bevacizumab. No surgieron nuevas preocupaciones de seguridad cuando se ajustó la exposición a la duración de la quimioterapia.

No hay nuevos datos de inmunogenicidad disponibles (17). En ensayos clínicos en pacientes tratadas con pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, 200 mg cada tres semanas o 10 mg/kg de peso corporal cada dos o tres semanas en monoterapia, 36 (1,8%) de 2.034 pacientes evaluables dieron positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab, de las cuales 9 (0,4%) pacientes tuvieron anticuerpos neutralizantes contra pembrolizumab. No hubo evidencia de alteración de la farmacocinética o del perfil de seguridad con el desarrollo de anticuerpos de unión anti-pembrolizumab o anticuerpos neutralizantes (16).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En el estudio KEYNOTE-826 se administró quimioterapia con paclitaxel+cisplatino o paclitaxel+carboplatino (combinación ampliamente utilizada, pero sin indicación en ficha técnica), por lo que hay incertidumbre sobre el beneficio de añadir pembrolizumab a otras terapias sin platino. Destacar que menos del 20% de las pacientes recibieron cisplatino.

Aunque el tratamiento estándar en pacientes con CC en primera línea ha sido la quimioterapia basada en platinos y taxanos con o sin bevacizumab, también puede administrarse topotecán en combinación con paclitaxel y bevacizumab, aunque este esquema no se incluyó en el estudio pivotal KEYNOTE-826. Si bien, es poco probable que topotecán se administre en primera línea en práctica clínica, y ha sido relegado a una segunda línea o posterior en monoterapia.

El estudio no permite evaluar el beneficio/riesgo del tratamiento adicional de bevacizumab, ya que no se diseñó para comparar los brazos de tratamiento con o sin bevacizumab. Los grupos con o sin bevacizumab no están aleatorizados entre sí y la comparación estaría sesgada por diferentes criterios de asignación de los tratamientos.

En el estudio pivotal KEYNOTE-826 se administró pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas. Las recomendaciones también incluyen una dosis de pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas, que, aunque no se administró en el estudio, es adecuada como ya se ha puesto de manifiesto en otras indicaciones en las que está autorizado pembrolizumab en combinación con quimioterapia.

En el análisis final con fecha de corte de la base de datos 3 de octubre de 2022 se observaron eventos adversos en 99,3% de las pacientes de grupo pembro+QT±beva y en 99,4% de las pacientes del grupo PBO+QT±beva. Los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos de tratamiento fueron anemia, alopecia y náuseas.

En el 82,4 % de las pacientes vs 75,4% de las pacientes tratadas con pembro+QT±beva y PBO+QT±beva, respectivamente los eventos adversos fueron de grado 3-5, siendo los más frecuentes anemia, neutropenia e hipertensión.

Se produjeron 16 muertes debidas a eventos adversos en el grupo de pacientes de pembro+QT±beva y 15 pacientes del grupo de PBO+QT±beva. En 2 (0,7%) y 4 casos (1,3%), respectivamente, se consideraron relacionadas con el tratamiento. Los eventos adversos relacionadas con el sistema inmunitario fueron más frecuentes en el brazo de tratamiento (34,5%) que en el brazo control (16,5%). En concreto, las dos muertes por eventos adversos relacionadas con el tratamiento del grupo pembro+QT±beva fueron por encefalitis y pancreatitis.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (25) 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, considerando los resultados de ensayo pivotal KEYNOTE-826 que compara la combinación pembrolizumab y quimioterapia con o sin bevacizumab con el tratamiento estándar, se aplicaría el formulario 2a versión 1.1 para terapias que probablemente no sean curativas y con SG como variable primaria de eficacia. En esta escala la combinación pembro+QT±beva en CC persistente, recurrente o metastásico y CPS ≥ 1 se obtiene una puntuación de "4" (26) en una escala del 1 al 5. Los valores de 4 y 5 se corresponde con una magnitud sustancial de beneficio clínico.

Discusión

En el estudio KEYNOTE-826 se observó un beneficio relevante y estadísticamente significativo en la SG y SLP (covariables primarias) al añadir pembrolizumab al tratamiento estándar de quimioterapia con o sin bevacizumab en primera línea de tratamiento del CC persistente, recurrente o metastásico en pacientes con PD-L1 positivo (CPS ≥ 1). Sin embargo, en la población CPS < 1 no hubo beneficio al añadir pembrolizumab al tratamiento estándar como

ya se había puesto de manifiesto con pembrolizumab en monoterapia en CC en segunda línea. La combinación pembro+QT±beva no está indicada en CC con expresión PD-L1 negativa (CPS < 1).

El perfil de toxicidad de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia con o sin bevacizumab es reflejo de las toxicidades de cada uno de los componentes individuales. Los EAEI con pembrolizumab fueron más frecuentes que los informados previamente en otras asociaciones de pembrolizumab con quimioterapia, principalmente observados con el uso concomitante de bevacizumab. Como era de esperar, se observó una reducción de la tolerabilidad dependiente de la edad. No surgieron nuevas alertas de seguridad.

Las pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas de cuello uterino generalmente reciben el mismo tratamiento estándar. Las opciones de tratamiento van a depender del estado funcional, líneas de tratamiento previo recibidas, lugar de la recurrencia de la enfermedad, así como de las preferencias de las pacientes (2).

La estrategia de tratamiento del CC ha ido evolucionando, mejorando notablemente la supervivencia de estas pacientes. Con los esquemas de QT basada en platinos, se obtenían bajas tasas de respuesta (TR), SLP y SG menores de 4 y 8 meses, respectivamente (1). Posteriormente, a estos esquemas se añadieron otros antineoplásicos como paclitaxel o topotecán, que mejoraron sutilmente los resultados en términos de TR, SLP y SG de forma estadísticamente significativa (27, 28).

En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en CC metastásico o recurrente la combinación de carboplatino y paclitaxel mostró que no era inferior en términos de SLP y SG frente a cisplatino y paclitaxel (mediana de SG de 18,3 meses con paclitaxel+cisplatino y 17,5 meses con paclitaxel+carboplatino, HR 0,994; IC 95%: 0,79-1,25, p de no inferioridad = 0,032) (29) y que es una opción recomendada si las pacientes han recibido platino previo. Posteriormente, en el ensayo GOG 240, se compararon dos esquemas de quimioterapia con o sin bevacizumab (cisplatino + paclitaxel ± beva vs. topotecán + paclitaxel ± beva), y las pacientes que habían recibido QT y bevacizumab fueron las que mostraron un beneficio superior. La incorporación de bevacizumab mejoró significativamente la SG en comparación con la quimioterapia sola, así como la SLP (8,2 vs. 5,9 meses; HR 0,67, IC 95%: 0,54-0,82), con un seguimiento más prolongado. El beneficio de bevacizumab en la SG se mantuvo en el último análisis de supervivencia realizado a casi 5 años de seguimiento de las pacientes, aunque a expensas de una mayor toxicidad (30), sin embargo, en la SG posterior a la progresión no se observaron diferencias significativas entre los grupos de quimioterapia más bevacizumab (8,4 meses) y los grupos de quimioterapia sola (7,1 meses; HR 0,83 [IC 95%: 0,66-1,05]; p=0,06) (30).

Actualmente, el estándar de tratamiento en primera línea del CC metastásico o recurrente, consiste en paclitaxel+cisplatino o paclitaxel+carboplatino junto con bevacizumab, si no hay contraindicación al mismo (1, 2, 12). Pembrolizumab ha sido la primera inmunoterapia aprobada en combinación con la quimioterapia estándar con o sin bevacizumab para el tratamiento de primera línea del CC persistente, recurrente metastásico en base a los resultados del ensayo clínico pivotal de fase III KEYNOTE-826, en tumores PD-L1 positivo con un CPS ≥ 1. Ha mostrado con mediana de seguimiento de 39,1 meses, y número de eventos de SLP y SG que se consideran suficientemente maduros, una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en las variables co-primarias de eficacia (SG y SLP) frente a la quimioterapia estándar con o sin bevacizumab (17). La SG y SLP (variables co-primarias) fueron estadísticamente significativas en las 3 poblaciones analizadas (todas las participantes, CPS≥1 y CPS≥10). El 89% de las pacientes tenían PD-L1 CPS ≥1 (273 y 275 pacientes en el brazo de pembrolizumab en combinación y en el brazo de control, respectivamente), y el 51,4% PD-L1 CPS≥10 (158 y 159

pacientes, respectivamente). Las características de referencia de estas dos subpoblaciones fueron en general consistentes con las de todas las pacientes del estudio. La estratificación se hizo según estadio al diagnóstico inicial, el uso de bevacizumab y el estado de PD-L1. Aunque hubo desviaciones del protocolo clínicamente importantes en 14 pacientes, 5 (1,6%) en el brazo de combinación con pembrolizumab y 9 (2,9%) en el brazo control, no se considera que hayan tenido impacto en los resultados del estudio.

En el estudio KEYNOTE-826 se incluyeron pacientes de todas las histologías, con enfermedad medible persistente, recurrente o metastásica que no habían sido tratadas con quimioterapia sistémica anteriormente (con la excepción de cisplatino radiosensibilizante). Las características basales de las pacientes del estudio se pueden considerar representativas de la población candidata a recibir tratamiento de primera línea para la enfermedad persistente, recurrente o metastásica en práctica clínica habitual. Los criterios de selección del estudio fueron en general, los habituales en los ensayos clínicos con inmunoterapia. El grupo control recibió el estándar de tratamiento en primera línea del CC metastásico (cisplatino o carboplatino más paclitaxel, asociado a bevacizumab en pacientes seleccionadas). Los objetivos principales fueron la SLP y la SG. Con respecto a la SLP como objetivo primario, aunque inicialmente se propuso que la evaluación fuera realizada por RCIE, tras una enmienda del protocolo, fue evaluada por el investigador, enmienda aceptada antes del primer análisis intermedio y la SLP evaluada por RCIE fue objetivo secundario. La tasa de discordancia en SLP en el primer análisis intermedio evaluada por el investigador y por RCIE fue del 21,4% que se atribuyó a la capacidad del investigador para determinar la progresión radiológica con mayor sensibilidad que la evaluación por RCIE, si bien el beneficio en SLP fue observado por el investigador y por RCIE. La progresión clínica sin evidencia radiográfica no tuvo un impacto significativo en la discordancia. Los métodos utilizados para el análisis estadístico fueron apropiados y el error de tipo I se controló en general en el nivel unilateral de 0,025.

Aunque se trata de un análisis exploratorio (*post hoc*), los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 CPS < 1 (11% del total de la población incluida en el estudio), no se beneficiaron del tratamiento con pembrolizumab en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, la HR para SG fue de 1,00 (IC 95%: 0,53-1,89), con casi la misma tasa de eventos en ambos brazos de tratamiento (57,1% frente a 58,8%). Esta aparente falta de actividad de pembrolizumab en pacientes con CPS < 1 ya se había puesto de manifiesto en el ensayo de fase II KEYNOTE-158 que evaluaba pembrolizumab en monoterapia en CC en segunda línea (24), en el que no se observaron respuestas en las 15 pacientes con PD-L1 negativo en comparación con una TRO del 17,1% (14/82) en pacientes con PD-L1 positivo. En otro ECA en pacientes con CC avanzado tratadas con un anti-PD1 también hubo un beneficio diferencial basado en la expresión de PD-L1 (31).

En la población CPS \geq 1, los resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-826 (17) fueron consistentes con los de la población general, mostrando un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante. La mediana de SG en pacientes con PD-L1 positivo (CPS \geq 1) en el brazo experimental fue de 28,6 meses (IC 95%: 22,1-38,0) y de 16,5 meses (IC 95%: 14,5- 20,4) en el brazo control (HR 0,604; IC 95%: 0,49-0,74; p = 0,0001). Las curvas de Kaplan-Meier de SG se separaron a favor del brazo experimental a partir del tercer mes. La mediana de SLP-INV fue de 10,54 meses (IC 95%: 9,7-12,3) y 8,2 meses (IC 95%: 6,3-8,5) para el brazo experimental y control, respectivamente (HR 0,58; IC 95 %: 0,47-0,71; p < 0,0001).

Teniendo en cuenta que pembrolizumab en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab no está justificado en la población CPS < 1 y que los datos en la población CPS \geq 1 fueron consistentes, estadísticamente significativos y clínicamente relevantes, se restringió la indicación a la población PD-L1 positivo (CPS \geq 1). Los

resultados de la quimioterapia del grupo control con o sin bevacizumab (cisplatino + paclitaxel; cisplatino + paclitaxel + bevacizumab; carboplatino + paclitaxel y carboplatino + paclitaxel + bevacizumab) fueron consistentes con los resultados de estudios previos y similares a los publicados en los ensayos clínicos de aprobación.

Con respecto a los subgrupos, el beneficio del tratamiento fue consistente en todos los subgrupos preespecificados, con la posible excepción de la enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. La interacción es dudosa, la plausibilidad biológica no está clara y, aunque no hay inconsistencia externa (similares resultados se reflejan tanto en SG como en SLP) no es posible recurrir a otros estudios que muestren consistencia en esta observación. En conjunto, esta posible diferencia no resulta fiable para su aplicación en la práctica. Tampoco se encontraron diferencias en otros factores analizados, como la histología del tumor. Los resultados favorables a pembrolizumab fueron también consistentes con independencia del platino (cisplatino o carboplatino) utilizado y del uso o no de bevacizumab. El diseño del estudio no permitió evaluar el beneficio/riesgo del tratamiento adicional con bevacizumab lo platino no fue superior a cisplatino-paclitaxel. Las pacientes que recibieron bevacizumab presentaron mayor frecuencia de hipertensión de grado ≥ 2 (25% QT+Beva vs. 1,8% QT), eventos tromboembólicos venosos de grado ≥ 3 (8,2% vs. 1,8%) y fístula de grado ≥ 2 (8,6% vs. 1%) (32). El beneficio de añadir bevacizumab a la quimioterapia también se observó en el estudio CECILIA en CC avanzado de un solo brazo (bevacizumab en combinación con carboplatino-paclitaxel). El estudio concluyó que bevacizumab se puede combinar con carboplatino+paclitaxel en esta población, y la incidencia de fístula/perforación gastrointestinal estuvo en línea con lo informado en el estudio GOG-240 (33).

Como ya se ha comentado no se observaron diferencias en eficacia según el esquema con platino utilizado en diferentes ensayos clínicos. En un ECA que comparó 4 esquemas diferentes basados en platino (con paclitaxel, topotecán, gemcitabina o vinorelbina) no se pudo demostrar la superioridad de ningún régimen (34).

Hasta la fecha, no se disponía de evidencia de otros tratamientos tras progresión en segunda línea que mejoraran la supervivencia en el CC metastásico en comparación con el mejor tratamiento de soporte. Por este motivo, optimizar el tratamiento de primera línea se considera crucial. Recientemente, se han presentado resultados de SG con inmunoterapia en segunda línea de un ensayo de fase III en pacientes con CC recurrente e independientemente de expresión de PD-L1, cemiplimab (35) (la mediana de SG con cemiplimab vs. quimioterapia en mujeres con CC recurrente fue de 12,0 vs. 8,5 meses; HR 0,69; IC 95%: 0,56-0,84; $p < 0,001$). Actualmente, hay estudios en marcha con otros inhibidores de puntos de control inmunitario, tanto en primera línea como en líneas posteriores en CC avanzado, como pembrolizumab en monoterapia (36), nivolumab (37), atezolizumab (38) o cemiplimab (31) y también con anticuerpos conjugados como tisotumab-vedotina que confirmarán el papel de la inmunoterapia en el CC avanzado. Por el momento, pembrolizumab es la primera inmunoterapia autorizada en CC en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab que supone una limitación importante a la hora de seleccionar el esquema de tratamiento más idóneo, teniendo en cuenta el aumento de toxicidad que supone añadir bevacizumab al tratamiento.

En el estudio GOG-240 (30) se evaluó la adición de bevacizumab a la quimioterapia (paclitaxel-cisplatino o paclitaxel-topotecán), la SG (variable principal) fue mayor en las pacientes con CC que recibieron bevacizumab y quimioterapia respecto a las que solo recibieron quimioterapia en primera línea (mediana de SG de 16,8 vs. 13,3 meses; HR 0,77; IC 95%: 0,62-0,95; $p = 0,0068$), y el doblete sin platino no fue superior a cisplatino-paclitaxel. Las pacientes que recibieron bevacizumab presentaron mayor frecuencia de hipertensión de grado ≥ 2 (25% QT+Beva vs. 1,8% QT), eventos tromboembólicos venosos de grado ≥ 3 (8,2% vs. 1,8%) y fístula de grado ≥ 2 (8,6% vs. 1%) (32). El

beneficio de añadir bevacizumab a la quimioterapia también se observó en el estudio CECILIA en CC avanzado de un solo brazo (bevacizumab en combinación con carboplatino-paclitaxel). El estudio concluyó que bevacizumab se puede combinar con carboplatino+paclitaxel en esta población, y la incidencia de fístula/perforación gastrointestinal estuvo en línea con lo informado en el estudio GOG-240 (33).

Como ya se ha comentado no se observaron diferencias en eficacia según el esquema con platino utilizado en diferentes ensayos clínicos. En un ECA que comparó 4 esquemas diferentes basados en platino (con paclitaxel, topotecán, gemcitabina o vinorelbina) no se pudo demostrar la superioridad de ningún régimen (34).

Hasta la fecha, no se disponía de evidencia de otros tratamientos tras progresión en segunda línea que mejoraran la supervivencia en el CC metastásico en comparación con el mejor tratamiento de soporte. Por este motivo, optimizar el tratamiento de primera línea se considera crucial. Recientemente, se han presentado resultados de SG con inmunoterapia en segunda línea de un ensayo de fase III en pacientes con CC recurrente e independientemente de expresión de PD-L1, cemiplimab (35) (la mediana de SG con cemiplimab vs. quimioterapia en mujeres con CC recurrente fue de 12,0 vs. 8,5 meses; HR 0,69; IC 95%: 0,56-0,84; $p < 0,001$). Actualmente, hay estudios en marcha con otros inhibidores de puntos de control inmunitario, tanto en primera línea como en líneas posteriores en CC avanzado, como pembrolizumab en monoterapia (36), nivolumab (37), atezolizumab (38) o cemiplimab (31) y también con anticuerpos conjugados como tisotumab-vedotina que confirmarán el papel de la inmunoterapia en el CC avanzado. Por el momento, pembrolizumab es la primera inmunoterapia autorizada en CC en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab.

Conclusión

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o carboplatino) con o sin bevacizumab ha demostrado eficacia superior al tratamiento estándar (quimioterapia [paclitaxel y cisplatino o carboplatino] con o sin bevacizumab) en el tratamiento de primera línea del CC persistente, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 , en un estudio de fase III KEYNOTE-826.

La combinación de pembrolizumab con quimioterapia con o sin bevacizumab consiguió una mejora estadísticamente significativa en la SG (HR 0,604; IC 95%: (0,49- 0,74) $p = 0,0001$), con una mediana de 28,6 vs. 16,5 meses frente a quimioterapia con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, con o sin bevacizumab en CC con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 . El beneficio en SLP evaluada por el investigador según criterios RECIST 1.1 también fue estadísticamente significativo a favor de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia con o sin bevacizumab (HR 0,58; IC 95 %: 0,47-0,71; $p < 0,0001$; mediana de 10,54 meses vs. 8,2 meses), así como en TRO (68,5% vs. 50,9%) y con una mediana de DR más larga (19,2 vs. 10,4 meses) en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1).

El beneficio en eficacia de la combinación pembrolizumab con quimioterapia con o sin bevacizumab está acompañado de un peor perfil de seguridad y tolerabilidad, particularmente en lo que se refiere a EART, EA de grado 3-5 y EAG relacionados con el tratamiento, así como a EA que llevaron a la suspensión del tratamiento. Aunque no se han generado nuevas señales o alertas de seguridad, los EA se comunicaron con mayor frecuencia a los previamente informados en otras indicaciones, principalmente con el uso concomitante de bevacizumab.

Los EA más frecuentes en el grupo de pacientes que recibió pembro+QT+beva fueron: alopecia, anemia, náuseas, diarrea, fatiga, hipertensión, artralgia, estreñimiento, neuropatía periférica y vómitos. Los EA de especial interés fueron de tipo inmunológico (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopatías, reacciones cutáneas).

Con los datos actualmente disponibles, que muestran un beneficio de la adición de pembrolizumab a la quimioterapia con o sin bevacizumab, pero con un perfil de toxicidad más pronunciado, la combinación de pembrolizumab con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o carboplatino) con o sin bevacizumab sería una opción preferente a la quimioterapia estándar con o sin bevacizumab en el tratamiento de pacientes con CC persistente, recurrente o metastásico en primera línea. Las pacientes deben presentar un tumor PD-L1 positivo (CPS ≥ 1), carecer de metástasis cerebrales activas, mantener buen estado funcional (ECOG 0-1) y no presentar comorbilidades limitantes. En pacientes con infiltración de recto o vejiga se debe evitar la adición de bevacizumab.

Pembrolizumab se administraría hasta progresión radiológica confirmada o clínica (lo que suceda antes), toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años. La quimioterapia con paclitaxel y cisplatino o carboplatino se puede mantener hasta 6 ciclos, y bevacizumab puede mantenerse hasta progresión. Se desconoce el balance beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento más allá del tiempo indicado para cada uno de los componentes de la combinación.

La elección del régimen de tratamiento más adecuado en cada paciente requiere tener en cuenta factores pronósticos, comorbilidades, toxicidad y calidad de vida y la expresión de PD-L1 en el tumor.

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes ≥ 75 años son muy limitados y se desconoce el efecto de pembrolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas y estado funcional ECOG ≥ 2 .

La selección de las pacientes para el tratamiento con pembrolizumab de acuerdo con la expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 , se debe confirmar mediante una prueba validada y robusta.

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, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, el Grupo Español de Oncología Genitourinaria, el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Asociación de Afectadas de Cáncer de Ovario y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Ensayo KEYNOTE-826. Pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1) (fecha corte de datos: 03-mayo-2021)

Ensayo clínico KEYNOTE-826. Pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1) (fecha corte de datos: 03-mayo-2021)						
<i>Resultado principal</i>	Pembrolizumab + quimioterapia* con o sin bevacizumab (n=273)	Placebo + quimioterapia* con o sin bevacizumab (n=275)	<i>Diferencia de medianas</i>	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
SLP-INV criterios RECIST v1.1 Mediana de SLP-INV, meses (IC 95%)	10,4 (9,7, 12,3)	8,2 (6,3, 8,5)	2,2	0,62 (0,50, 0,77)	< 0,0001	8 (5-22)
Supervivencia global (SG) Mediana de SG, meses (IC 95%)	NA (19,8, NA)	16,3 (14,5, 19,4)	-	0,64 (0,50, 0,81)	0,0001	7 (4-15)
<i>Resultados secundarios</i>	<i>Tratamiento estudiado (n=273)</i>	<i>Tratamiento control (n=275)</i>	<i>Diferencia de medianas</i>	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
SLP por RCIE criterios RECIST v1.1 Mediana de SLP-RCIE, criterios RECIST 1.1, meses (IC 95%)	12,8 (10,4, 20,6)	8,3 (7,7, 9,2)	4,5	0,60 (0,48, 0,75)	-	-
<i>Resultados secundarios</i>	<i>Tratamiento estudiado (n=273)</i>	<i>Tratamiento control (n=275)</i>	<i>RAR (IC 95%)</i>			<i>NNT (IC 95%)</i>
TRO (RC+RP) (IC del 95%)	68,1% (62, 74)	50,2% (44, 56)	17,9 (10-26)			6 (4-10)

* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)

NA = no alcanzada; RCIE = revisión central enmascarada; IC = intervalo de confianza; CPS = Combined Positive Score; HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; SLP-INV = supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador; TRO = tasa de respuesta objetiva; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Referencias

1. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv72–iv83.
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. 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.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:7–30.
7. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet*. 2017;389:847–60.
8. 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.
9. 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.
10. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
11. 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.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Cervical cancer, version 1.2022
13. Herrero, R. (2018). Eliminación del cáncer de cérvix en América Latina. *Salud Pública de México*, 60(6), 621. <https://doi.org/10.21149/10170>
14. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393:169–82.
15. Liu Q, Li W, Xie M, Yang M, Xu M, Yang L, et al. Development and validation of a SEER-based prognostic nomogram for cervical cancer patients below the age of 45 years. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2021; 21(5): 620–631. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2020.5271>
16. Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
17. 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
18. 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

19. Tewari KS, Colombo N, Monk BJ, et al. Pembrolizumab + chemotherapy +/- bevacizumab in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Subgroup analysis of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol*. 2022;40(suppl 16):5506. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5506
20. Kulangara K, Guerrero L, Posch A, et al. Investigation of PD-L1 expression and response to pembrolizumab in gastric cancer and cervical cancer using combined positive score (CPS) and tumor proportion score (TPS). *J Clin Oncol* 2018; 36 (supple 15): 4065
21. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;125:97-8.
22. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, Ott PA, Piha-Paul SA, Gomez-Roca C, et al. A. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 20;35(36):4035-4041. doi: 10.1200/JCO.2017.74.5471. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29095678.
23. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, Schellens JHM, Kao S, Miller WH Jr, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol*. 2020 Apr;15(4):618-627. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.109. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31870883.
24. 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 Jun 10;37(17):1470-1478. doi: 10.1200/JCO.18.01265. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943124.
25. 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.
26. ESMO MCBS scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-306-1>
27. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22(15): 3113-3119. doi: 10.1200/JCO.2004.04.170. PMID: 15284262.
28. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626-4633.
29. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the openlabel randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2129-2135.
30. 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. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28756902; PMCID: PMC5714293.
31. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. VP4-2021: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9: interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma. *Ann Oncol* 2021;32:940-941. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.009. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)01147-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)01147-9/fulltext).
32. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734-743.
33. Redondo A, Colombo N, McCormack M, Dreosti L, Nogueira-Rodrigues A, Scambia G, et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2020 Oct;159(1):142-149. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.07.026. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763109.
34. 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.
35. 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. PMID: 35139273.

36. Food and Drug Administration (FDA). Pembrolizumab for treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy whose tumors express PD-L1 (CPS \geq 1). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s0341bl.pdf
37. Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, Devlin MJ, Oaknin A, Kerger J. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I/II CheckMate 358 trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2825
38. Oaknin A, Gladieff L, Colombo N, Villacampa G, Mirza MR, de Giorgi U, et al. A randomized, open label, phase III study of cisplatin and paclitaxel chemotherapy with bevacizumab with or without atezolizumab as first-line treatment for metastatic, persistent or recurrent carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl 15; abstr TPS5594).
39. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol.* 2023;41(36):5505–11.