

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-375/V1/07072025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimiorradioterapia (radioterapia de haz externo seguida de braquiterapia) en el tratamiento del cáncer de cuello uterino localmente avanzado en estadio III-IVA según la estadificación FIGO 2014, en mujeres adultas que no han recibido tratamiento definitivo previo

Fecha de publicación: 07 de julio de 2025

Índice

Introducción	1
Pembrolizumab (Keytruda®)(22)	2
Farmacología (22)	3
Eficacia (22)(23)(24)	3
Estudio pivotal KEYNOTE-A18 (ENGOT-cx11/GOG-3047 o MK-3475-A18)	3
Seguridad	7
Discusión	8
Conclusión	11
Grupo de expertos	13
Anexo	14
Referencias	19

Introducción

El cáncer de cuello uterino, también conocido como cáncer cervical o cáncer de cérvix (CC), se origina en las células que recubren al cuello uterino. El subtipo histológico más frecuente son los carcinomas de células escamosas, que representan aproximadamente el 70-80% de los CC y los adenocarcinomas el 20-25%. La mayoría de los estudios muestran que el adenocarcinoma tiene un pronóstico peor (1)(2)(3).

Actualmente los tumores cervicales se clasifican utilizando la estadificación de la *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO por sus siglas en francés) y de la *Union for International Cancer Control* (UICC por sus siglas en inglés), que creó la classification of malignant tumours (TNM por sus siglas en inglés). La clasificación FIGO 2018 se basa en el tamaño del tumor, grado de invasión del estroma, afectación vaginal y parametrial, compromiso ganglionar (pélvico y/o paraórtico), presencia de ureterohidronefrosis, extensión a vejiga o recto, y presencia de metástasis a distancia.(4)(5).

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 (6). El CC es la 4ª neoplasia más frecuente en mujeres (3)(7)(8), y ocupó el 2º lugar como la principal causa de muerte por cáncer en mujeres jóvenes de entre 20 y 39 años en 2020 (9). 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 mortalidad (por 100.000) oscila entre 2,1 (Norte) y 6,6 (Centro/Este) con cerca de 26.000 muertes en 2018 (11). En España, en 2023, se diagnosticaron 2047 casos nuevos y fallecieron 664 mujeres por esta causa (12)(13).

Los programas de cribado de CC han reducido las tasas de incidencia y mortalidad. Las tasas de supervivencia a 5 años disminuyen con un mayor estadio al diagnóstico, llegando a ser del 15-17% para la enfermedad metastásica (14).

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)(3). 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 (14). Hasta un 90% de las infecciones por VPH se eliminan sin tratamiento durante los primeros 2 años y sólo aquellas que se cronifican pueden dar lugar a lesiones precancerosas que progresen a cáncer invasivo.

La quimiorradioterapia (CRT por sus siglas en inglés) ha sido el tratamiento estándar (SoC por sus siglas en inglés) para las pacientes con CC en estadios IB2-IVA de la enfermedad (FIGO 2014) durante casi dos décadas. El régimen más utilizado es el cisplatino, no obstante según un metaanálisis realizado también se observaron beneficios con agentes no basados en platino (1)(15). La CRT para CC consiste en radioterapia externa (EBRT por sus siglas en inglés) con quimioterapia concomitante y seguida de braquiterapia.

La CRT ha sido el enfoque convencional en los estadios localmente avanzados de la enfermedad. Desde abril de 2022, la incorporación de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (con o sin bevacizumab) ha demostrado un aumento significativo en la supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico. En el contexto europeo actual, podría esperarse un mayor uso de pembrolizumab en primera línea para enfermedad avanzada o metastásica, dado que ha sido recomendado por guías internacionales (16).

La quimioterapia de inducción (carboplatino/paclitaxel) antes de la CRT también fue evaluada recientemente, mejorando significativamente las tasas de SLP y SG frente a la CRT sola (17).

Se puede administrar quimioterapia neoadyuvante a ciertas pacientes con enfermedad localmente avanzada para reducir el tamaño del tumor antes de su posterior extirpación quirúrgica (falta de disponibilidad de radioterapia (RT) o para el tratamiento durante el embarazo) (1). La quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia también puede considerarse en algunas pacientes; este enfoque se está investigando en ensayos clínicos que actualmente están en curso, pero por el momento no es una estrategia de tratamiento común (18)(19)(20)(21).

Pembrolizumab (Keytruda®)(22)

Pembrolizumab ha sido autorizado en combinación con quimiorradioterapia (radioterapia de haz externo seguida de braquiterapia), para el tratamiento del cáncer de cuello uterino localmente avanzado en estadio III-IVA según la estadificación FIGO 2014, en mujeres adultas que no han recibido tratamiento definitivo previo. Esta indicación obtuvo en septiembre de 2024 una opinión positiva por parte de la Agencia Europea del medicamento (EMA por sus siglas en inglés) y es objeto de este informe.

La indicación inicialmente solicitada por el titular de la autorización de comercialización (MAH, por sus siglas en inglés) también abarcaba a pacientes con enfermedad en estadio IB2-IIIB (con nódulos linfáticos positivos) pero debido a los resultados obtenidos en el ensayo pivotal para este grupo de pacientes, finalmente la indicación se restringió a pacientes con enfermedad en estadio III - IVA.

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

Para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado, las pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab al mismo tiempo que la quimiorradioterapia, seguido de pembrolizumab en monoterapia. El esquema consiste en administrar 200 mg cada 3 semanas durante los primeros cinco ciclos durante la CRT, seguido de 400 mg cada 6 semanas. Este tratamiento debe continuarse hasta que se produzca progresión de la enfermedad, se presente toxicidad inaceptable o se complete un máximo de 15 ciclos.

Farmacología (22)

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 que se ha demostrado que está 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 por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

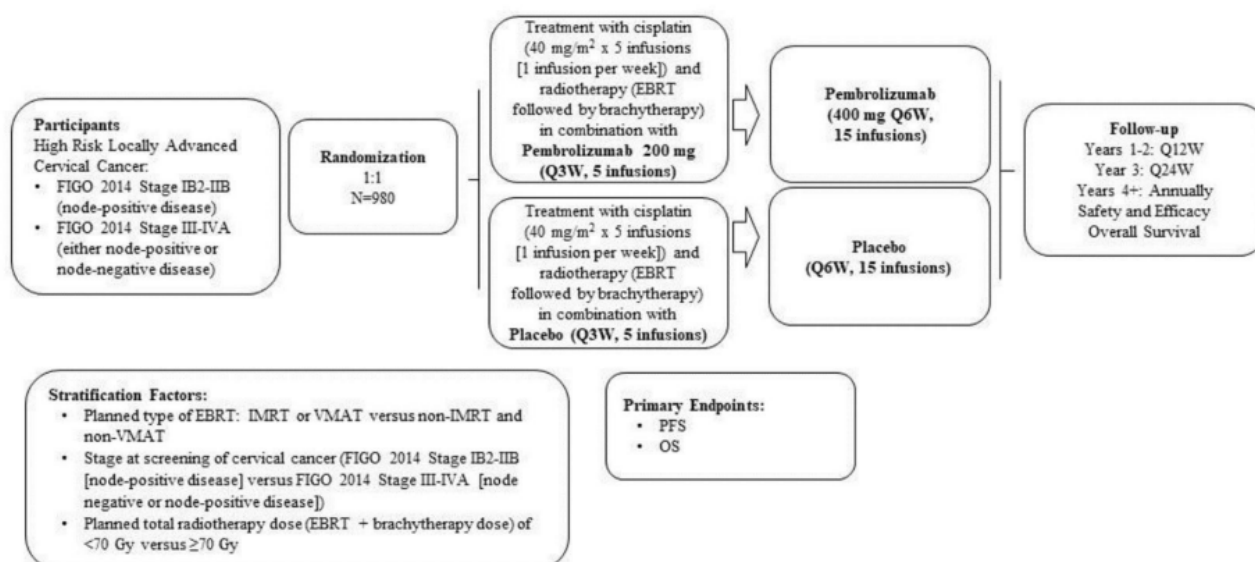
Eficacia (22)(23)(24)

Estudio pivotal KEYNOTE-A18 (ENGOT-cx11/GOG-3047 o MK-3475-A18)

La eficacia de pembrolizumab en combinación con quimiorradioterapia se ha estudiado en el ensayo *KEYNOTE-A18*, un estudio multicéntrico, aleatorizado, fase 3, doble ciego de quimiorradioterapia con o sin pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de cuello uterino localmente avanzado de alto riesgo.

Aunque la estadificación FIGO 2018 ya estaba vigente al inicio del estudio, se justificó el uso de una versión anterior (2014) por el hecho de que no sería posible comparar los resultados según la extensión de la enfermedad y el tamaño del tumor en pacientes con positividad nodal usando FIGO 2018. Todas las pacientes con ganglios positivos categorizadas en estadio IB-IIIB según FIGO 2014 hubieran sido categorizadas como estadio IIIC según FIGO 2018, resultando un grupo heterogéneo de pacientes con tasas de supervivencia altamente variables. No obstante, esto se ha especificado en la indicación de ficha técnica (FT) de pembrolizumab.

Figura 1. Diseño del ensayo KEYNOTE A-18 (23)



Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con cáncer de cuello uterino localmente avanzado de alto riesgo en estadios IB2 - IIB (con enfermedad positiva en los ganglios linfáticos) o estadios III - IVA (con enfermedad positiva o negativa en los ganglios linfáticos), tenían confirmado histológicamente carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma adenoescamoso de cérvix, no habían recibido previamente cirugía definitiva, ni radioterapia, ni terapia sistémica, incluidos agentes en investigación, tampoco habían sido tratadas con inmunoterapia, tenían un ECOG* de 0 ó 1 dentro de los 7 días previos a recibir la primera dosis del estudio y tenían enfermedad evaluable radiológicamente, medible o no medible por el criterio RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Se excluyeron aquellas pacientes que tenían un resultado positivo en el test de embarazo (orina o suero) dentro de las 72 horas (suero) y 24 horas (orina) antes de la intervención, presentaban un estadio IVB de la enfermedad según FIGO 2014, tenían otra malignidad conocida que había progresado o había requerido tratamiento activo en los 3 años anteriores, tenían un diagnóstico de inmunodeficiencia y habían recibido tratamiento con glucocorticoides sistémicos u otros inmunosupresores en los 7 días previos a recibir la primera dosis del estudio, presentaban enfermedades autoinmunes activas, habían 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) o habían recibido terapia sistémica contra el cáncer, incluidos agentes en investigación, en las 4 semanas previas a la aleatorización.

A partir de la fecha de corte de datos (09 de enero de 2023), un total de 1060 pacientes fueron aleatorizadas 1:1 para recibir:

- Pembrolizumab más quimiorradioterapia (n= 529 pacientes)
- Placebo más quimiorradioterapia (n= 531 pacientes)

Todas las pacientes aleatorizadas, excepto 2, una de cada grupo, recibieron al menos 1 dosis de la intervención del estudio.

Después de una fase de selección de hasta 42 días, las pacientes elegibles fueron aleatorizadas 1:1 a cada uno de los tratamientos, estratificados por:

- Tipo planificado de radioterapia con haz externo (EBRT):
 - Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT por sus siglas en inglés) o Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT por sus siglas en inglés)
 - no-IMRT y no-VMAT
- Estadio de cancer de cuello uterino según la estadificación FIGO 2014 en el momento de la selección:
 - IB2 - IIB (con ganglios positivos)
 - III - IVA (con ganglios positivos o negativos)
- Dosis total planificada de radioterapia, definida como la combinación de EBRT y la dosis de braquiterapia
 - <70 Gy EQ-2D
 - ≥70 Gy EQ-2D

La combinación de estas categorías dio como resultado 2x2x2=8 estratos. Dentro de cada estrato, se utilizó un tamaño fijo de bloque de 4.

*Escala para medir la calidad de vida y el grado de dependencia de pacientes oncológicos que va de 0 a 5, donde 0 es vida normal

El tratamiento consistió en quimiorradioterapia concurrente (CCRT) en combinación con pembrolizumab o placebo (5 infusiones de 200 mg cada 3 semanas) seguido de pembrolizumab o placebo solo (400 mg cada 6 semanas en 15 infusiones), con una duración total del tratamiento de aproximadamente 2 años.

La CRT estándar fue administrada durante el periodo de tratamiento con dosis cada 3 semanas de pembrolizumab o placebo e incluyó 5 infusiones de cisplatino 40 mg/m² intravenoso (i.v.) cada semana, junto con radioterapia de haz externo (EBRT) durante más de 40 días, seguido inmediatamente de braquiterapia tras completar la radioterapia. La EBRT y la braquiterapia juntas no debían superar los 50 días de administración (permitiéndose una extensión hasta un máximo de 56 días en caso de retrasos imprevistos).

Los análisis de eficacia se basaron en dos análisis intermedios planificados: análisis intermedio 1 (IA1) (fecha de corte de datos: 9 de enero de 2023), seguido de análisis intermedio 2 (IA2) (fecha de corte de datos: 8 de enero de 2024) que fueron los análisis intermedios para evaluar las variables co-primarias: supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en la población por intención de tratar (ITT por sus siglas en inglés) mediante los criterios RECIST v1.1.

Las variables secundarias fueron la tasa de respuesta completa (RC) a las 12 semanas después de completar la CRT, la tasa de respuesta objetiva (TRO) a las 12 semanas, la supervivencia libre de progresión 2 (SLP2) y los resultados reportados por los pacientes (PRO) utilizando los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud (Health-Related Quality of Life, HRQoL por sus siglas en inglés): EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-CX24.

Para evaluar la robustez de la variable SLP según el criterio RECIST 1.1, basado en la evaluación del investigador, se realizaron un análisis principal y dos análisis de sensibilidad con un conjunto diferente de reglas de censura.

Resultados

Las características demográficas y basales de la enfermedad estaban, en general, equilibradas entre ambos brazos. En el IA1, las pacientes eran todas mujeres con una mediana de edad de 50 años (87,5% <65 años), principalmente con buen pronóstico (ECOG 0 73,3%). En el cribado, los estadios estaban bien representados: 43,6% FIGO 2014 Estadio IB2 - IIB (nódulos linfáticos positivos, NL+) y 56,4% FIGO 2014 estadio III - IVA. Entre las pacientes con estadio más bajo (Estadio IB2 - IIB NL+), la mayoría se encontraba en el Estadio IIB (alrededor del 80%). Entre las pacientes con estadio más alto (Estadio III - IVA), el Estadio IIIB fue el más representado (aproximadamente 66%). La mayoría de las pacientes (83,4%) tenían NL pélvicos y/o paraaórticos positivos en el cribado. La distribución por estadios y la positividad de los ganglios linfáticos estaban equilibrados entre los brazos de tratamiento. La mayoría de las pacientes (83,4%) tenían histología escamosa, lo que concuerda con la epidemiología conocida de la enfermedad. Casi todas las pacientes tenían un estado de PD-L1 conocido, la mayoría de ellas (94,3%) tenían una puntuación CPS≥1. El número de tumores con baja expresión de PD-L1 (CPS<1: <5%) fue equilibrado entre los dos grupos, aunque limitado, en concordancia con estudios previos con pembrolizumab que muestran que los tumores cervicales suelen expresar PD-L1. La expresión de PD-L1 no fue un factor de estratificación.

Según el sistema FIGO de 2014, había 601 pacientes en estadio III - IVA (afectación tumoral de la vagina inferior con o sin extensión a la pared lateral pélvica o hidronefrosis/riñón no funcional o que se ha extendido a los órganos pélvicos adyacentes) con o sin afectación ganglionar, y 459 pacientes en estadio IB2 - IIB (lesiones tumorales > 4 cm o lesiones clínicamente visibles que se han extendido más allá del útero pero no han alcanzado la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina) con afectación ganglionar. De las 601 pacientes con estadio III - IVA, 296 recibieron pembrolizumab + CRT y 305 estaban en el brazo control. De las 459 pacientes con estadio IB2 - IIB, 233 recibieron pembrolizumab + CRT y 226 formaron parte del grupo control.

En cuanto a las variables primarias, el análisis IA1 se realizó con una mediana de seguimiento de 17 meses (rango: 0,9 a 31 meses) en la población total. Los resultados de SLP se basaron en 269 eventos (fracción de información del 88,5%). Se alcanzó significación estadística para la SLP evaluada por el investigador o mediante confirmación histopatológica

de progresión local de la enfermedad en la población por ITT con CC (estadios IB2-IIB con ganglios positivos y estadios III-IVA según FIGO 2014). El *hazard ratio* (HR) fue de 0,70 (IC del 95%: 0,55-0,89) con un valor de p de 0,0020. Las curvas de Kaplan-Meier para SLP se separaron temprano, alrededor de los 3 meses, y permanecieron separadas a lo largo del tiempo, favoreciendo al grupo de pembrolizumab (ver Figura 1 del Anexo). Sin embargo, no se alcanzó significación estadística para SG en este primer análisis intermedio, aunque sí que se observó una tendencia positiva en el brazo de pembrolizumab + CRT. El HR fue de 0,73 (IC del 95%: 0,49-1,07), con un valor de p de 0,0541. Las curvas de Kaplan-Meier para SG se superponían la mayoría del tiempo, pero presentan un alto grado de censura de datos estadísticos. Por lo que, aunque la estimación puntual del HR fue inferior a 1, los datos se consideraron inmaduros en términos de número de eventos y tiempo de seguimiento. Durante el procedimiento, se proporcionaron resultados actualizados del análisis intermedio planificado IA2, con un seguimiento adicional de 10,5 meses desde IA1 (mediana de seguimiento total de IA2: 27,5 meses, rango: 0,9 a 43 meses). El IA2 correspondió al análisis final para SLP y al análisis intermedio 2 para SG. Dado que la SLP fue estadísticamente significativa en el IA1, no se volvió a realizar la prueba estadística en el IA2, y se proporcionó un análisis descriptivo con un valor nominal de p. En IA2, la SLP continuó mostrando una mejora con un HR de 0,68 (IC del 95%: 0,56-0,84) y un valor p nominal de 0,0002. La SG alcanzó significación estadística en la población por ITT, con un HR de 0,67 (IC del 95%: 0,50-0,90) y un valor p de 0,0040. Esto indica una reducción del 33% en el riesgo de muerte en el grupo de pembrolizumab (ver Figura 2 del Anexo). Las curvas de Kaplan-Meier de SG no se cruzaron, sin embargo, las curvas del grupo experimental y del grupo control están casi superpuestas. Las curvas comienzan a separarse después del mes 12, y se observa un aumento del 5 % en la tasa de SG a los 24 meses (de 82,2 % a 87,2 %), aunque con un alto grado de censura entre los meses 12 y 15. La relevancia clínica del resultado de SG sigue siendo difícil de evaluar en este análisis, aún inmaduro.

En cuanto a las variables secundarias, se observó una tendencia positiva en la SLP2 basada en la evaluación del investigador en la población por ITT a favor del brazo de pembrolizumab + CRT, lo que respaldó los resultados de SG. En el IA2 el HR de la SLP2 fue de 0,60 (IC del 95%: 0,46-0,80), mientras que en el IA1 el HR de la SLP2 fue de 0,65 (IC del 95 %: 0,45-0,94), lo que representa un beneficio clínico a más largo plazo del tratamiento con pembrolizumab más quimiorradioterapia, así como una progresión más tardía tras la siguiente terapia antineoplásica.

La tasa de RC fue del 39% en el grupo de pembrolizumab + CRT frente al 37,6% en el grupo de placebo + CRT. La TRO fue del 71,7% en el grupo de pembrolizumab + CRT frente al 68,4% en el grupo de placebo + CRT. .

Respecto a los PRO, no se observaron diferencias clínicamente significativas en las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios de calidad de vida entre los grupos de tratamiento, aunque en el cuestionario EORTC QLQ-CX24 (experiencia de síntomas, linfedema, síntomas menopáusicos, neuropatía periférica y preocupación sexual) se observó un empeoramiento en la preocupación sexual en el grupo de pembrolizumab + CRT.

Resultados en subgrupos

Los análisis de subgrupos según el estado de PD-L1, no fueron preespecificados y se realizaron post-hoc, por lo que a pesar de que los resultados mostraron que el beneficio del tratamiento fue consistente en pacientes con CPS $\geq$ 1, con un HR de 0,69 (IC del 95%: 0,56-0,85) para SLP, eso no quiere decir que se pueda afirmar que el beneficio sea concluyente en estas pacientes y por tanto se considera exploratorio, no confirmatorio. Además, la expresión de PD-L1 no fue un factor de estratificación, así que el ensayo no estaba diseñado específicamente para evaluar diferencias según esta variable. Respecto a las pacientes con CPS<1, hubo poca representación (n=50) como para llegar a conclusiones significativas sobre los resultados en este subgrupo de pacientes.

En el análisis de subgrupos por estadio FIGO, las pacientes con estadio FIGO 2014 III - IVA, la SLP mostró un HR de 0,57 (IC del 95%: 0,43-0,76), indicando un beneficio significativo en este subgrupo sobre el IB2 – IIB cuya SLP obtuvo un HR de 0,85 (IC del 95%: 0,62-1,16) y no se observó una mejora en SG. Además, aproximadamente el 57% de la población del estudio pertenecía al grupo de estadificación III – IVA frente al 44 % (ver Figura 3 y 4 Anexo).

Seguridad

Los resultados de seguridad de pembrolizumab en combinación con quimiorradioterapia para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado de alto riesgo se basan en el análisis intermedio 1 del estudio pivotal *KEYNOTE-A18*, con fecha de corte de datos del 9 de enero de 2023. Los análisis de seguridad se llevaron a cabo utilizando la población "All Participants as Treated" (APaT por sus siglas en inglés), definida como todas las pacientes aleatorizadas que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio y cuyos datos de seguridad fueron analizados de acuerdo con el tratamiento del estudio que realmente recibieron. Fueron 1058 pacientes incluidas en la población APaT (brazo de pembrolizumab: n= 528 y brazo de placebo: n= 530). Los resultados de seguridad se reportan para el IA1, generalmente. La duración media de exposición al tratamiento en el grupo de pembrolizumab fue de 12,08 meses, con una mediana de 11,76 meses (rango: 0,03 - 27,01 meses). En comparación, el grupo de placebo tuvo una duración media de exposición de 11,80 meses, con una mediana de 10,92 meses (rango: 0,07- 26,58 meses).

Además, los datos de seguridad se han presentado junto con la base de datos de pembrolizumab en monoterapia para su comparación, incluidos pacientes con melanoma avanzado, que abarca 7631 pacientes tratados en diversos estudios, como *KEYNOTE-001*, *KEYNOTE-002*, *KEYNOTE-006*, entre otros. En este conjunto, la duración media de exposición fue de 7,85 meses, con una mediana de 5,78 meses (rango: 0,03 -38,01 meses).

En el estudio *KEYNOTE-A18*, el 99,4% de las pacientes en el grupo de pembrolizumab + CRT experimentaron uno o más eventos adversos (EA), en comparación con el 99,2% en el grupo de placebo + CRT. En el conjunto de referencia de monoterapia, el 96,6% de las pacientes experimentaron eventos adversos. Los EA más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en el grupo experimental fueron anemia (67%), náuseas (60%), diarrea (56%), fatiga (17%), estreñimiento (21%), vómitos (30%), recuento de neutrófilos disminuido (30%) y apetito disminuido (17%)(22). En cuanto a los eventos adversos de Grados 3-5 el 75% de las pacientes experimentaron uno o más eventos adversos en el grupo de pembrolizumab en combinación con CRT en comparación con el 69% en el grupo de placebo + CRT. En cuanto a los EA de grado ≥ 3 más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) fueron anemia (23% vs 22%), descenso del recuento de glóbulos blancos (20% vs 21%), descenso del recuento de neutrófilos (15%) y de linfocitos (14% vs 16%), leucopenia (13% vs 11%) y neutropenia (12% vs 11%), en el grupo pembrolizumab frente al grupo placebo respectivamente. Respecto a los eventos adversos graves (SAE por sus siglas en inglés), su incidencia fue mayor en el grupo de pembrolizumab más CRT (28% frente a 25%) en comparación con el grupo de placebo más CRT. Los SAE notificados con mayor frecuencia (incidencia $\geq 1\%$) en ambos grupos de tratamiento fueron: anemia, infección del tracto urinario, pirexia y diarrea. Los SAE notificados con mayor frecuencia en el grupo de pembrolizumab más CRT incluyeron sepsis y hemorragia vaginal, mientras que en el grupo de placebo más CRT incluyeron lesión renal aguda y pielonefritis.

Los eventos adversos más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) relacionados con el tratamiento incluyeron anemia (67% frente a 65%), náuseas (60% frente a 63%), diarrea (56%), recuento de leucocitosdisminuido (33% frente a 35%), vómitos (29% frente a 33%) y fatiga (18% frente a 20% en el brazo de pembrolizumab frente al grupo placebo, respectivamente. En cuanto a los EA de grado ≥ 3 más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) relacionados con el tratamiento fueron anemia (19% frente a 16%), descenso del recuento de glóbulos blancos (19% frente a 21%), descenso del recuento de neutrófilos (15%) y de linfocitos (12% frente a 14%), leucopenia (13% frente a 11%) y neutropenia (11% frente a 10%), en el grupo pembrolizumab frente al grupo placebo respectivamente. La incidencia de SAE relacionados con el tratamiento también fue mayor en el grupo de pembrolizumab más CRT (17% frente a 12%) en comparación con el grupo de placebo más CRT. Los SAE relacionados con el fármaco más frecuentemente notificados (incidencia $\geq 1\%$) incluyeron toxicidades conocidas asociadas a la CRT, como anemia, fiebre y diarrea en el grupo de pembrolizumab más CRT y anemia en el grupo de placebo más CRT.

La incidencia de fallecimientos debido a eventos adversos fue muy similar en ambos grupos de tratamiento. Ocurrieron en el 0,9% de las pacientes en el grupo de pembrolizumab más CRT y en el 1,1% en el grupo de placebo más CRT y fue

consistente con el conjunto de referencia de pembrolizumab en monoterapia, donde el 4,5% de las pacientes fallecieron debido a eventos adversos.

La incidencia de pacientes con un EA que llevó a la interrupción del tratamiento bastante similar entre ambos grupos. Las interrupciones del tratamiento debido a EA fueron reportadas en el 17,4% de las pacientes en el grupo de pembrolizumab más CRT y en el 14,2% en el grupo de placebo más CRT. La incidencia fue similar en el conjunto de referencia de pembrolizumab en monoterapia, el 17,4% de las pacientes en el grupo de pembrolizumab más CRT y el 14,0% de las pacientes en el grupo de placebo más CRT, interrumpieron el tratamiento debido a EA.

Los EA más comunes (incidencia $\geq 1\%$) que provocaron la discontinuación del tratamiento en el grupo de pembrolizumab más CRT incluyeron: neutropenia, leucopenia, anemia, diarrea, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de glóbulos blancos. Estos eventos son conocidos como reacciones adversas a la quimiorradioterapia. En el grupo de placebo más CRT, las incidencias fueron similares, reflejando el perfil de seguridad de la CRT.

Eventos adversos de especial interés (AEOSI por sus siglas en inglés):

La incidencia de AEOSI fue mayor en el grupo de pembrolizumab más CRT comparado con placebo más CRT (32,6% frente a 11,7%). Los eventos adversos más relevantes asociados al uso de pembrolizumab en combinación con CRT incluyen una variedad de reacciones inmunomediadas y eventos adversos relacionados con la perfusión. Entre los EA más reportados (incidencia $\geq 1\%$) con el uso de pembrolizumab en combinación con CRT se encuentran: neumonitis, colitis, hipertiroidismo e hipotiroidismo. La incidencia de AEOSI fue mayor en el grupo de pembrolizumab más CRT comparado con el buen perfil de seguridad establecido de pembrolizumab en monoterapia en el conjunto de datos de referencia, impulsada principalmente por eventos de hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Seguridad en poblaciones especiales

Los hallazgos de seguridad en el grupo de pembrolizumab más CRT, según edad, raza, ECOG y región geográfica, fueron en general consistentes con el perfil de seguridad establecido de pembrolizumab en monoterapia, el perfil de seguridad conocido del régimen de CRT y la enfermedad en estudio.

En términos de edad, las pacientes de 65 a 74 años mostraron una mayor incidencia de SEA relacionados con el tratamiento en el grupo de pembrolizumab más CRT en comparación con las pacientes menores de 65 años. La incidencia de discontinuaciones debido a un EA (tanto de comunes como relacionados con el tratamiento) en el grupo de placebo más CRT también fue mayor en este grupo de edad, lo que sugiere una mayor susceptibilidad a la toxicidad del tratamiento en pacientes de edad avanzada.

Respecto al estado ECOG, las pacientes con un ECOG de 1 presentaron una mayor incidencia de SAE y discontinuaciones del tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento en el grupo de pembrolizumab más CRT en comparación con aquellas con un estado ECOG de 0.

Geográficamente, se observaron diferencias en la incidencia de EA entre las pacientes de la Unión Europea (UE) y los de fuera de la UE. En el grupo de pembrolizumab más CRT, las pacientes de regiones fuera de la UE mostraron una mayor incidencia de EA de grado 3-5 y SAE relacionados con el tratamiento, mientras que las pacientes de la UE presentaron una mayor incidencia de discontinuaciones de cualquier tratamiento debido a un EA (tanto de comunes como relacionados con el tratamiento).

Discusión

Pembrolizumab en combinación con quimiorradioterapia (CRT) ha obtenido autorización para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado en estadio III-IVA según la estadificación FIGO 2014, en mujeres adultas que no han recibido tratamiento definitivo previo.

El estudio pivotal *KEYNOTE-A18* evaluó la eficacia de pembrolizumab en combinación con CRT en comparación con placebo y CRT. En este ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, se observó una mejora estadísticamente significativa en la co-variable primaria, SLP en el grupo de pembrolizumab más CRT en los dos análisis intermedios en la población por ITT; mientras que, en la co-variable primaria, SG solamente se observó una mejora estadísticamente significativa en el grupo de pembrolizumab más CRT en el IA2 en la población por ITT. En el primer análisis intermedio, la SLP mostró significación estadística con un HR de 0,70 (IC del 95%: 0,55-0,89) con un valor p de 0,0020, indicando una reducción del 30% en el riesgo de progresión de la enfermedad, la SG no alcanzó significación estadística. En el segundo análisis intermedio, la SLP continuó mostrando una mejora con un HR de 0,68 (IC del 95%: 0,56-0,84) y un valor p nominal de 0,0002 y la co-variable primaria, SG también mostró una mejora estadísticamente significativa con un HR de 0,67 (IC del 95%: 0,50-0,90) y un valor p nominal de 0,0040, observándose un incremento del 5% en la tasa de SG a los 24 meses en el grupo de pembrolizumab + CRT en comparación con placebo + CRT, así como una SLP2 en IA2 de 0,60 (IC del 95%: 0,46-0,80) y una diferencia de RC de 1,4% . Estos resultados sugieren que la adición de pembrolizumab proporciona un beneficio sostenido en la SLP.

Aunque la solicitud de autorización inicial abarcase también a pacientes con enfermedad en estadio IB2 - IIB, según la estadificación FIGO 2014, pembrolizumab es particularmente relevante para pacientes con CC localmente avanzado en estadio III-IVA. En el estudio, los resultados en la población por intención de tratar fueron impulsados principalmente por pacientes con enfermedad en estadio III - IVA, donde se observó una mejora significativa en la SLP y SG. Mientras que, para pacientes con enfermedad en estadio IB2 - IIB con ganglios linfáticos positivos, el beneficio fue considerado marginal en términos de SLP (HR 0,85; IC del 95%: 0,62-1,16), y no se observó una mejora en SG. Además, aproximadamente el 57% de la población del estudio pertenecía al grupo de estadificación III – IVA frente al 44 %, lo que sugiere que pembrolizumab podía agregar un valor significativo en la práctica clínica habitual para esta subpoblación específica y por eso la indicación al final se ha restringido a pacientes con enfermedad en estadio III - IVA.

En el análisis de subgrupos por estado de PD-L1, los resultados mostraron que el beneficio del tratamiento fue consistente en pacientes con CPS $\geq$ 1, con un HR de 0,69 (IC del 95%: 0,56-0,85) para SLP. No obstante, el subgrupo de pacientes con CPS<1 es demasiado pequeño (<5% de la población por ITT, 22 frente a 28 pacientes) y el número de eventos es bajo como para llegar a conclusiones significativas sobre los resultados en pacientes negativas para PD-L1.

Los datos de seguridad de pembrolizumab se evaluaron en múltiples estudios clínicos, incluyendo el estudio *KEYNOTE-A18*. Además, los datos se han presentado junto con el conjunto de referencia de pembrolizumab en monoterapia para su comparación y en general han sido consistentes. El estudio *KEYNOTE-A18*, reportó que las incidencias pacientes que reportaron uno o más EA fueron muy similares en ambos grupos de tratamiento (99,4% en el grupo de pembrolizumab + CRT frente al 99,2% en el grupo de placebo + CRT). Los EA más comunes incluyeron anemia (67%), náuseas (60%), diarrea (56%), vómitos (30%), recuento de neutrófilos disminuido (30%), estreñimiento (21%), fatiga (17%) y apetito disminuido (17%). En este estudio, el 17,4% de las pacientes en el grupo de pembrolizumab más quimiorradioterapia discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con el 14,2% en el grupo de placebo. Los EA inmunomediados, como la neumonitis y la colitis, fueron de particular interés debido a su potencial gravedad y la necesidad de intervención médica para su manejo. La neumonitis inmunomediada se presentó en el 4,2% de los pacientes, siendo de Grado 3 o superior en el 1,4% de los casos.

Actualmente, la quimiorradioterapia concurrente (CRT) ha sido el tratamiento estándar para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado (I) hasta la aprobación de la inmunoterapia, la incorporación de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (con o sin bevacizumab) en abril de 2022 ha aumentado significativamente la supervivencia global (SG) en el cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico. En el contexto europeo actual, podría esperarse un mayor uso de pembrolizumab en primera línea para enfermedad avanzada o metastásica, dado que ha sido recomendado por guías internacionales. La CRT combina la administración de quimioterapia, generalmente con cisplatino, y radioterapia de haz externo (EBRT) seguida de braquiterapia (BT), aunque un metanálisis también reportó beneficios significativos

con agentes no basados en platino. Se demostró que la CRT es superior a la radioterapia en términos de SLP, SG y control pélvico (25)(26)(27).

Se han intentado intensificar los regímenes de CRT con quimioterapia adicional. La adición de gemcitabina a la CRT con cisplatino concurrente y como quimioterapia adyuvante con cisplatino mejoró la SLP a 3 años (del 65% al 74%), aunque con toxicidad significativa y sin datos disponibles de SG. En el estudio *OUTBACK*, se añadieron 4 ciclos de carboplatino/paclitaxel adyuvante después de la CRT, pero este régimen incrementó la toxicidad a corto plazo y no mostró mejora en el objetivo primario de SG a 5 años (del 71% al 72%)(28)(29).

Se evaluó la quimioterapia de inducción antes de la CRT más recientemente en el ensayo fase 3 *GCIG INTERLACE*, mostrando que la quimioterapia de inducción con carboplatino/paclitaxel antes de la CRT mejoró significativamente las tasas de SLP y SG a 5 años en comparación con la CRT sola (tasas de SLP del 73% frente al 64% respectivamente y SG del 80% frente al 72% respectivamente). Sin embargo, se observó que aproximadamente el 60% de las pacientes en *INTERLACE* no presentaban afectación ganglionar (los ganglios linfáticos positivos son indicativos de un alto riesgo de recaída) que no se incluyeron pacientes con afectación ganglionar paraórtica, y que la radioterapia administrada fue subóptima en comparación con los estándares actuales (17).

La adición de durvalumab a la CRT y su uso continuado posteriormente no mostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en el reciente estudio *CALLA* (30).

Desde 2022, la autorización de pembrolizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino (quimioterapia), con o sin bevacizumab, se investigó en el ensayo *KEYNOTE-826*, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 617 pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico de primera línea que no habían sido tratadas con quimioterapia excepto cuando se utilizó al mismo tiempo como agente radiosensibilizante. Las pacientes se incluyeron con independencia del estado de la expresión tumoral de PD-L1 y según estadio FIGO 2009. De las 617 pacientes incluidas, 548 pacientes (89%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 . Entre estas 548 pacientes incluidas con tumores que expresaban PD-L1, 273 pacientes fueron aleatorizadas a pembrolizumab en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, y 275 pacientes a placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP, evaluadas por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1. El *KEYNOTE-826* demostró una mejora estadísticamente significativa en SG (HR 0,60; IC del 95% 0,49-0,74; $p = 0,0001$) y SLP (HR 0,58; IC del 95% 0,47-0,71; $p < 0,0001$) para las pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 aleatorizadas a pembrolizumab en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab comparado con placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. Los EA más frecuentes en el grupo de pacientes que recibió pembrolizumab en combinación con quimioterapia y bevacizumab fueron: alopecia, anemia, náuseas, diarrea, fatiga, hipertensión, artralgia, estreñimiento, neuropatía periférica y vómitos (22)(31)(32)(16).

La CRT tiene un enfoque curativo, pero su eficacia es limitada en pacientes con enfermedad de alto riesgo, y la recurrencia sigue siendo un problema significativo. Es por ello que, se necesitan nuevas modalidades de tratamiento efectivas para reducir el riesgo de recaída e incrementar la tasa de curación con el fin de mejorar el pronóstico de las mujeres diagnosticadas con alto riesgo de cáncer de cuello uterino.

La adición de la inmunoterapia a la CRT, como la que ofrece pembrolizumab, representa una nueva alternativa que busca mejorar los resultados clínicos al potenciar la respuesta inmunitaria del cuerpo contra el cáncer. La relevancia del beneficio clínico se centra en su capacidad para abordar una necesidad médica no cubierta en este contexto específico.

A pesar de que pembrolizumab obtuvo la autorización por parte de la Comisión Europea en la indicación objeto del IPT, aún se requieren más estudios para abordar las incertidumbres y limitaciones existentes, como la inmadurez de los datos de SG, que, aunque en el segundo análisis intermedio mostró una mejora estadísticamente significativa, la evidencia sigue siendo baja y los datos se consideraron aun insuficientemente maduros en el contexto de un

tratamiento con intención curativa. Además, el análisis de subgrupos no ajustado por multiplicidad, añade incertidumbre adicional sobre la generalización de los resultados, ya que el diseño no fue creado para medir el efecto del tratamiento dentro de estos subgrupos. El papel de PD-L1 como posible biomarcador predictivo debido a la plausibilidad biológica, no se puede descartar en este contexto. En el estudio KEYNOTE-A18 el estado de PD-L1 no fue un factor de estratificación y además, el número de pacientes y eventos de SG en el subgrupo con puntuación CPS <1 fue demasiado bajo como para extraer conclusiones significativas. Por lo tanto, restringir la indicación del tratamiento en función del estado de PD-L1 no se consideró suficientemente justificado con los datos disponibles del estudio. Además, teniendo en cuenta el bajo número de tumores PD-L1 negativos en CC, se espera que la utilidad clínica de seleccionar a las pacientes según la expresión de PD-L1 sea baja.

El titular de la autorización recibió asesoramiento científico del CHMP sobre el diseño del estudio y aunque éste en general, estuvo de acuerdo con el diseño y la población de pacientes, el plan para análisis intermedios (IA1 e IA2) fue muy cuestionado. Esto es debido a que, el rango de duración del seguimiento era de 0 a 28 meses en el IA1 y de 6 a 34 meses en el IA2, es decir, demasiado corto para permitir una evaluación de la tasa de curación a los 36 meses, porque tres cuartas partes (en el IA1) y la mitad (en el IA2) de las pacientes, no habrían terminado aún el tratamiento con pembrolizumab en el momento de corte de datos de los análisis propuestos. Sin evidencia de una mejora en la tasa de curación, como lo indicarían mesetas diferenciadas en la SLP más allá de los 3 años, el beneficio del retraso observado en las recurrencias tendría que sopesarse frente a la carga que supone un tratamiento con pembrolizumab de más de 2 años. Además, un análisis intermedio prematuro podría conducir a datos de supervivencia bastante inmaduros, incluso si se han demostrado diferencias significativas en las curvas de supervivencia.

Conclusión

Pembrolizumab en combinación con quimiorradioterapia (radioterapia de haz externo seguida de braquiterapia) está indicado para el tratamiento del cáncer de cuello uterino localmente avanzado en estadio III-IVA, según la estadificación FIGO 2014, en mujeres adultas que no han recibido tratamiento definitivo previo.

La eficacia y seguridad de pembrolizumab con quimiorradioterapia se evaluaron en el estudio *KEYNOTE-A18*, un ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, que comparó pembrolizumab con quimiorradioterapia frente a placebo con CRT. En este estudio, la supervivencia libre de progresión fue la co-variable primaria, mostrando una mejora estadísticamente significativa en el grupo de pembrolizumab + CRT con un HR de 0,70 (IC del 95%: 0,55 - 0,89) en el primer análisis intermedio y un HR de 0,68 (IC del 95%: 0,56 - 0,84) en el segundo análisis intermedio. La co-variable primaria supervivencia global también mejoró, alcanzando significación estadística en el segundo análisis intermedio con un HR de 0,67 (IC del 95%: 0,50 - 0,90), sin embargo, aunque la SG en el IA2 mostró una mejora estadísticamente significativa, los datos siguen siendo inmaduros, con una tasa de eventos de aproximadamente el 20% en el IA1 y el 25% en el IA2 en el contexto de un tratamiento con intención curativa, por lo que aún se requieren más estudios para abordar las incertidumbres y limitaciones existentes.

En términos de seguridad, los datos se han presentado junto con el conjunto de referencia de pembrolizumab en monoterapia para su comparación y en general han sido consistentes. El estudio *KEYNOTE-A18*, demostró que las incidencias de las pacientes que reportaron uno o más EA fueron muy similares en ambos grupos de tratamiento (99,4% en el grupo de pembrolizumab + CRT frente al 99,2% en el grupo de placebo + CRT). Los EA más comunes incluyeron anemia (67%), náuseas (60%), diarrea (56%), vómitos (30%), recuento de neutrófilos disminuido (30%), estreñimiento (21%), fatiga (17%) y apetito disminuido (17%). Los EA, como la neumonitis y la colitis, fueron considerados de especial interés debido a su potencial gravedad.

De los subgrupos estudiados, en pacientes con estadio FIGO 2014 III - IVA de la enfermedad, la SLP mostró un HR de 0,57 (IC del 95%: 0,43 - 0,76), indicando un beneficio estadísticamente significativo en este subgrupo frente a las pacientes con estadio FIGO 2014 IB2 - IIB, por eso se restringió la indicación inicial a este subgrupo de pacientes.

La adición de pembrolizumab a la CRT, que es el tratamiento estándar actual, ofrece un beneficio clínico significativo en términos de SLP y SG, por eso, pembrolizumab + quimiorradioterapia (CRT) se considera una opción terapéutica preferente para el tratamiento del cáncer de cuello uterino localmente avanzado en estadio III-IVA, superando a la CRT sola en términos de eficacia y seguridad. Pembrolizumab es una opción terapéutica frente a pembrolizumab + quimioterapia $\pm$ bevacizumab, teniendo en cuenta las diferencias en las poblaciones de los estudios.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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

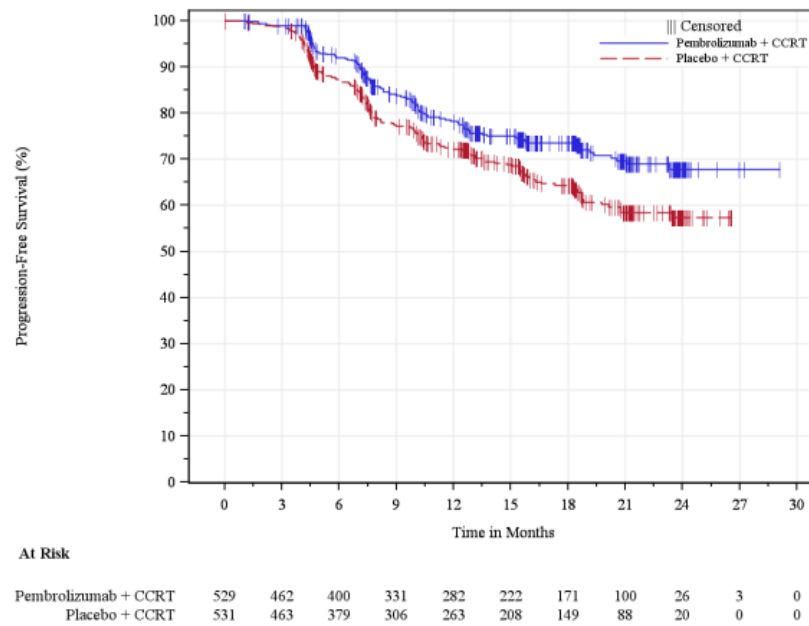
La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPC), Asociación de pacientes de cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH), Asociación de Afectadas de Cáncer de Ovario (ASACO) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Pembrolizumab + quimiorradioterapia (22,23)	Pembrolizumab + quimioterapia ± bevacizumab (16,22)	Quimiorradioterapia (23,33,34)
Presentación	25 mg/ml concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión de 25 mg/ml, en viales de 4 ml.	Cisplatino: 1 mg/ml vial concentrado para solución para perfusión
Posología	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. Radioterapia con dosis de 44Gy en pelvis. Simultáneamente cisplatino semanal, 40 mg/m² durante 6 semanas. Braquiterapia dosis media 25 Gy (rango 23-35 Gy)	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas administrados mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta que se alcance la duración máxima del tratamiento de 24 meses. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatino 50 mg/m² ó carboplatino AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg	Radioterapia con dosis de 44Gy en pelvis. Simultáneamente cisplatino semanal, 40 mg/ml durante 6 semanas. Braquiterapia dosis media 25 Gy (rango 23-35 Gy)
Indicación aprobada en FT o no	Para el tratamiento del cáncer de cuello uterino localmente avanzado en estadio III-IVA según la estadificación FIGO, en mujeres adultas que no han recibido tratamiento definitivo previo	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.	SoC indicado en el tratamiento del carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia
Efectos adversos	Muy frecuentes: Anemia, diarrea, neutropenia, trombocitopenia, vómitos, alopecia Frecuentes: Neumonía, hipertensión, leucopenia, insuficiencia suprarrenal, hiponatremia	Muy frecuentes: Anemia, diarrea, neutropenia, trombocitopenia, vómitos, alopecia Frecuentes: Neumonía, hipertensión, leucopenia, insuficiencia suprarrenal, hiponatremia	Frecuentes: Anemia, náuseas, diarrea, descenso del recuento de glóbulos blancos, vómitos, descenso del recuento de neutrófilos, infecciones del tracto urinario
Conveniencia*	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	
Otras características diferenciales	Indicación independiente de la expresión de PD-L1.		

Figura 1. Estimaciones Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión basadas en la Evaluación del Investigador en IA1 (Población por Intención de Tratar - ITT).



Database Cutoff Date: 09JAN2023

Figura 2. Estimaciones Kaplan-Meier de la Supervivencia Global basadas en la Evaluación del Investigador en IA2 (Población por Intención de Tratar - ITT).

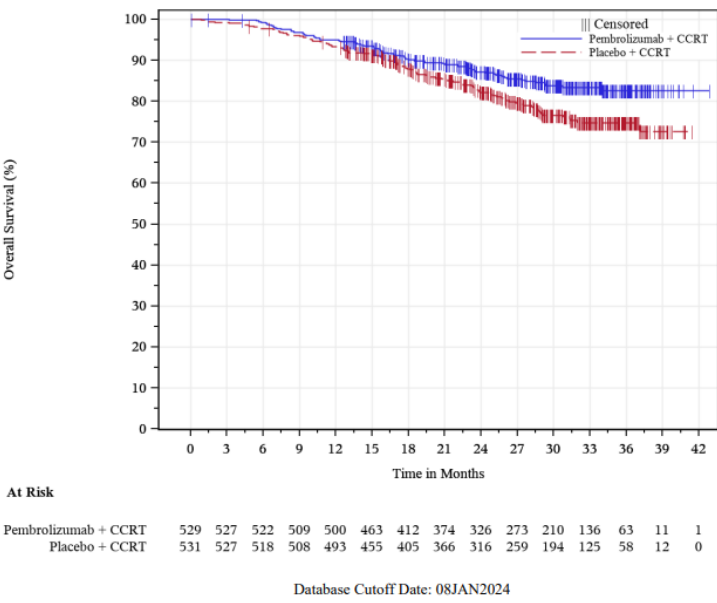


Figura 3. Forest-plot del HR de la SLP según factores de los subgrupos basado en la evaluación del investigador (población ITT)

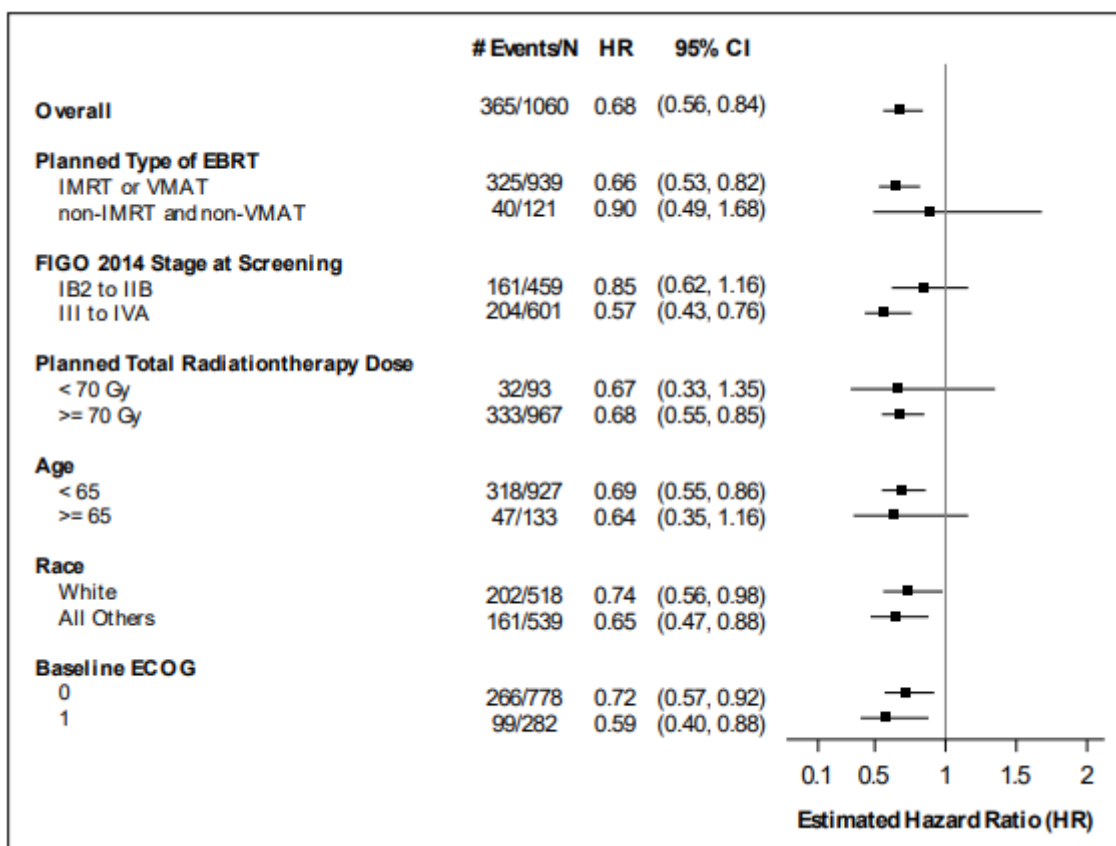
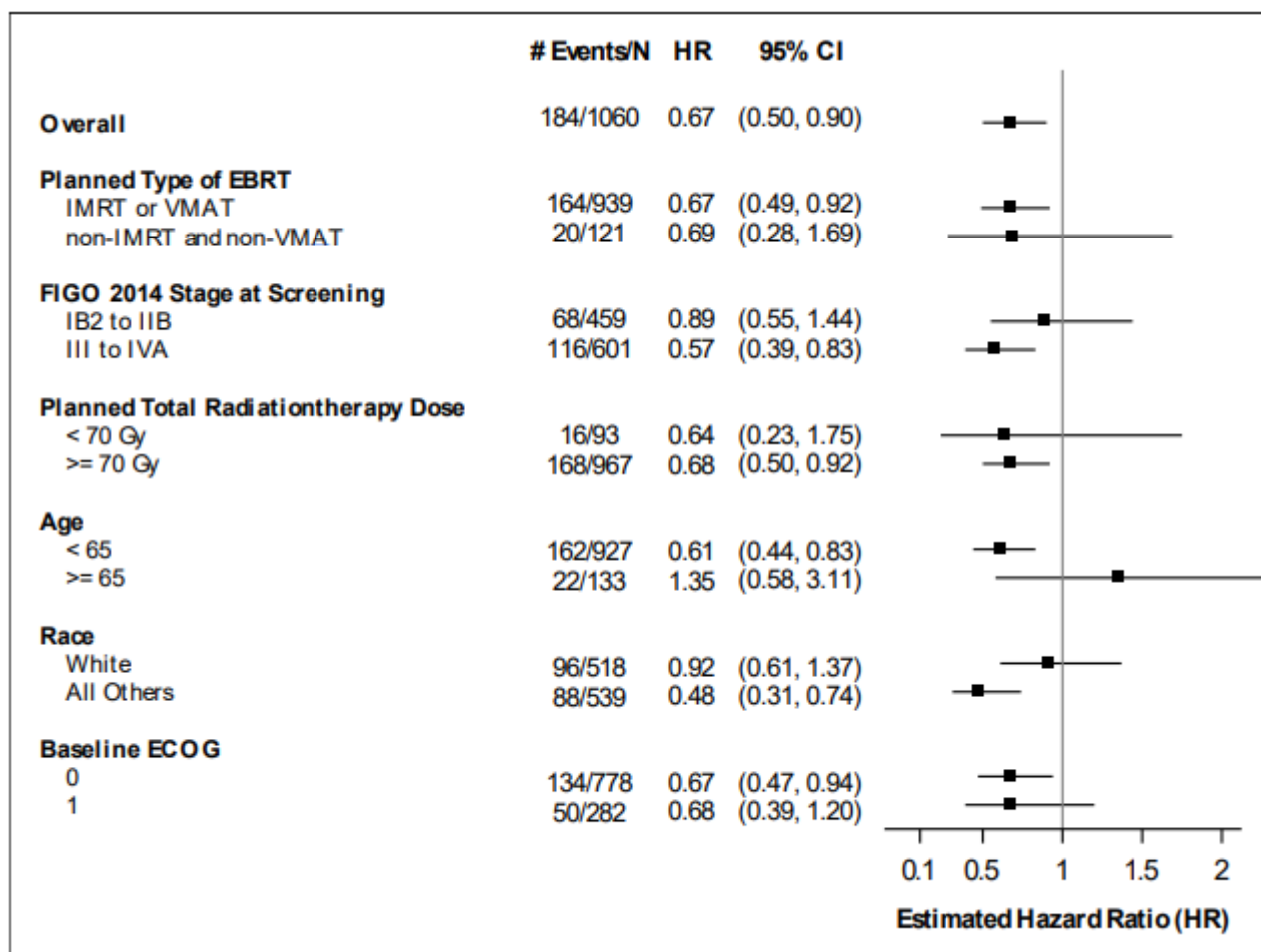


Figura 4. Forest-plot del HR de la SG según factores de los subgrupos basado en la evaluación del investigador (población ITT)



Referencias

1. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2017;28(Supplement 4):iv72–83. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>
2. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Erratum: Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Annals of Oncology (2017) 28 (iv72–iv83) DOI: 10.1093/annonc/mdx220). Ann Oncol [Internet]. 2018;29(May):iv262. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy160>
3. de Juan A, Redondo A, Rubio MJ, García Y, Cueva J, Gaba L, et al. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). Clin Transl Oncol [Internet]. 2020;22(2):270–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02271-z>
4. Shin W, Ham TY, Park YR, Lim MC, Won YJ. Comparing survival outcomes for cervical cancer based on the 2014 and 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging systems. Sci Rep [Internet]. 2021;11(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86283-2>
5. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. Int J Gynecol Obstet. 2021;155(S1):28–44.
6. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–63.
7. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17–48.
8. 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 [Internet]. 2017;389(10071):847–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31392-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31392-7)
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7–30.
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;71(3):209–49.
11. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A BF. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350310/>
12. Asociación Española Contra el Cáncer. Epidemiología del cáncer de cérvix [Internet]. 2024. Available from: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-cuello-uterino-cervix/epidemiologia-evolucion>
13. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2024. 2024.
14. SEOM. Manual de prevención y diagnóstico precoz del cáncer [Internet]. 2024. Available from: <https://seom.org/manual-prevencion-2/119/>
15. Colombo N, Bramley C, Longo F. ¿Qué es el cáncer de cuello uterino? Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2018;76. Available from: <file:///C:/Users/DELL/Downloads/ES-Cancer-de-Cuello-Uterino-Guia-para-Pacientes.pdf>
16. CHMP. Assessment report - Keytruda EMEA/H/C/003820/II/0117. 2022;31(March).
17. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, Diez P, Farrelly L, Kent C, Hudson E, Panades M, Mathew T, Anand A, Persic M, Forrest J, Bhana R, Reed N, Drake A, Adusumalli M, Mukhopadhyay A, King M, Whitmarsh K, McGrane J, Colombo N, Mak C, Mandal R, Chowdhury RR LJ investigators. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2024; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39419054/>
18. Manso L, Ramchandani-Vaswani A, Romero I, Sánchez-Lorenzo L, Bermejo-Pérez MJ, Estévez-García P, et al. SEOM-GEICO Clinical Guidelines on cervical cancer (2023). Clin Transl Oncol [Internet]. 2024;(2023). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03604-3>
19. Kenter GG, Greggi S, Vergote I, Katsaros D, Kobiński J, van Doorn H, Landoni F, van der Velden J, Reed N, Coens C, van Luijk I, Colombo N, Steen-Banasik EV, Ottevanger N CA. Randomized Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Chemoradiation in Stage IB2–IIB Cervical Cancer: EORTC-55994. J Clin Oncol [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37656948/>
20. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, Kerkar R, Engineer R, Tongaonkar H, Ghosh J, Gulia S, Kumar N, Shylasree TS, Gawade R, Kembhavi Y, Gaikar M, Menon S, Thakur M, Shrivastava S BR. Neoadjuvant

Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432076/>

21. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, Diez P, Farrelly L, Kent C, Hudson E, Panades M, Mathew T, Anand A, Persic M, Forrest J, Bhana R, Reed N, Drake A, Adusumalli M, Mukhopadhyay A, King M, Whitmarsh K, McGrane J, Colombo N, Mak C, Mandal R, Chowdhury RR LJ. INTERLACE investigators. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39419054/>
22. AEMPS. Ficha técnica Ketruda (pembrolizumab). Agencia Eur Medicam [Internet]. 2020;1-42. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf
23. CHMP. Assessment report - Keytruda (EMA/H/C/003820/II/0134). 2024;31(September).
24. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, Acevedo A, Sukhin V, Cloven N, Pereira de Santana Gomes AJ, Contreras Mejía F, Reiss A, Ayhan A, Lee JY, Saevets V, Zagouri F, Gilbert L, Sehouli J, Tharavichitkul E, Lindemann K, Lazzari DL. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* [Internet]. 2024; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673624003179?via%3Dihub>
25. Collaboration. C for CCMA. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001332/>
26. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Williams C CM. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst* [Internet]. 2005; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034873/>
27. Collaboration. C for CCMA. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001332/>
28. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P, Hameed S, Blair JM, Barraclough H OM. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444871/>
29. Mileschkin LR, Moore KN, Barnes EH, Gebiski V, Narayan K, King MT, Bradshaw N, Lee YC, Diamante K, Fyles AW, Small W Jr, Gaffney DK, Khaw P, Brooks S, Thompson JS, Huh WK, Mathews CA, Buck M, Suder A, Lad TE, Barani IJ, Holschneider CH, Van Dyk S, Quinn M, SM. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2023; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37080223/>
30. Monk BJ, Toita T, Wu X, Vázquez Limón JC, Tarnawski R, Mandai M, Shapira-Frommer R, Mahantshetty U, Del Pilar Estevez-Diz M, Zhou Q, Limaye S, Godínez FJR, Oppermann Kussler C, Varga S, Valdiviezo N, Aoki D, Leiva M, Lee JY, Sulay R, Kreynina Y, Cheng WF, MJ. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2023; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204523004795?via%3Dihub>
31. 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(20):1856-67.
32. Terap IDEP, Ipt- U. 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 Introducción. 2024;(3):1-26.
33. AEMPS. Ficha Técnica Cisplatino. 2016;1-23. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72609/FichaTecnica_72609.html
34. Fernández-Fernández MC, Fernández-Fernández JC, Jiménez-Torres MJ, Vargas JA. Radioquimioterapia en el carcinoma localmente avanzado de cérvix. *Clín Invest Ginecol Obstet*. 2006;33(1):2-6.