

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-450/V1/18052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisotumab vedotina (Tivdak®) para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 18 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	3
3.- Discusión.....	3
4.- Conclusión	9
5.- Grupo de expertos.....	10
6.- Referencias.....	11

1.- Introducción

El cáncer de cuello uterino, también denominado cáncer cervical o cáncer de cérvix (CC), es una neoplasia maligna que se origina en las células epiteliales que recubren el cuello uterino, localizándose la mayoría de los tumores en la zona de transformación entre el exocérvix y el endocérvix. Desde el punto de vista histológico, el carcinoma de células escamosas constituye el subtipo más frecuente (70-80%), seguido del adenocarcinoma (20-25%), mientras que otras histologías menos comunes, como el carcinoma neuroendocrino, los tumores mesenquimales o los tumores mixtos, representan menos del 5% de los casos. Algunos subtipos, como el carcinoma adenoescamoso avanzado, se asocian a peor pronóstico en comparación con otros tipos histológicos y con estadios más precoces (1-4).

El CC se clasifica clínicamente mediante los sistemas TNM y FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), siendo este último el más utilizado en la práctica clínica. La clasificación se basa en el tamaño tumoral, la extensión local (afectación vaginal o parametrial), la invasión de estructuras adyacentes (vejiga o recto) y la presencia de metástasis a distancia. El estadio tumoral constituye el principal factor pronóstico, junto con otros factores como la afectación ganglionar, la profundidad de invasión estromal, la invasión linfovascular y el subtipo histológico (2,5).

A pesar de ser una enfermedad potencialmente prevenible mediante la vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y los programas de cribado, el CC continúa siendo un problema de salud pública relevante. A nivel mundial, es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres. En la Unión Europea se diagnostican aproximadamente 58 000 casos anuales, con cerca de 26 000 muertes. En España, el CC representa la 15ª neoplasia más frecuente en mujeres y la tercera



neoplasia ginecológica, con aproximadamente 2 000 nuevos casos y más de 700 fallecimientos anuales. La supervivencia global (SG) a 5 años depende fundamentalmente del estadio al diagnóstico, siendo inferior al 20% en enfermedad metastásica (6–11).

La infección persistente por VPH constituye el principal factor etiológico, estando presente en más del 99% de los casos. Los genotipos de alto riesgo, especialmente VPH 16 y 18, son responsables de la mayoría de los carcinomas cervicales. La mayoría de las infecciones por VPH se eliminan espontáneamente; sin embargo, la persistencia de la infección puede dar lugar a lesiones intraepiteliales que progresan a carcinoma invasivo. Entre los factores de riesgo adicionales se incluyen el tabaquismo, la inmunosupresión, las infecciones de transmisión sexual, el inicio precoz de relaciones sexuales, la multiparidad y el uso prolongado de anticonceptivos orales (1,2,12).

El manejo del CC depende del estadio de la enfermedad. En estadios iniciales, el tratamiento con intención curativa se basa en cirugía o radioterapia, mientras que en enfermedad localmente avanzada el tratamiento estándar es la quimiorradioterapia concomitante. En el contexto de enfermedad recurrente o metastásica (CC r/m) no susceptible de tratamiento local, el objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia, controlar los síntomas y mantener la calidad de vida. El tratamiento sistémico en primera línea de enfermedad metastásica se ha basado históricamente en combinaciones de quimioterapia con platino (cisplatino o carboplatino) y paclitaxel, con la adición de bevacizumab en pacientes candidatas. En los últimos años, la incorporación de la inmunoterapia ha modificado el estándar terapéutico, siendo la combinación de pembrolizumab con quimioterapia (con o sin bevacizumab) el tratamiento de referencia en pacientes con tumores PD-L1 positivos, con mejoras significativas en SG (1,2,10,13).

A pesar de estos avances, una proporción significativa de pacientes experimenta progresión tras la primera línea de tratamiento. En este contexto, las opciones terapéuticas en segunda línea y posteriores han sido tradicionalmente limitadas y se asocian a resultados clínicos modestos.(1,2,12).

En pacientes con enfermedad recurrente o metastásica que progresan tras tratamiento sistémico basado en platino, no existe un estándar claramente establecido de tratamiento en segunda línea. Las opciones disponibles incluyen quimioterapia en monoterapia con agentes como topotecán, vinorelbina, gemcitabina o irinotecán, que han mostrado tasas de respuesta bajas y una duración de respuesta limitada. En este escenario, la inmunoterapia ha supuesto un avance relevante. Cemiplimab en monoterapia ha demostrado un beneficio en SG frente a quimioterapia en pacientes previamente tratados con platino, constituyendo una opción terapéutica en este contexto; sin embargo, los datos disponibles proceden de estudios en los que no se permitía el tratamiento previo con inhibidores de PD-1/PD-L1, lo que limita su aplicabilidad en el escenario actual, donde la inmunoterapia se emplea de forma generalizada en primera línea. En consecuencia, el escenario terapéutico actual en segunda línea y posteriores se caracteriza por una necesidad médica no cubierta, especialmente en pacientes previamente expuestas a inmunoterapia, con escasas opciones que aporten un beneficio clínico relevante disponibles (10).

En este contexto, tisotumab vedotina, un anticuerpo conjugado dirigido frente al factor tisular (FT), ha sido desarrollado como una nueva opción terapéutica para pacientes con CC r/m con progresión tras tratamiento sistémico, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos en un escenario con opciones terapéuticas limitadas (10).

En pacientes con CC r/m que progresan tras tratamiento sistémico previo, las guías clínicas internacionales coinciden en que no existe un estándar terapéutico único en segunda línea y posteriores, recomendándose una estrategia individualizada. Según las guías NCCN (versión 2.2026), en pacientes con CC r/m tras progresión a primera línea, se incluye como opción preferente tisotumab vedotina (categoría 1). Asimismo, pembrolizumab en monoterapia se contempla como opción en subgrupos seleccionados definidos por biomarcadores (PD-L1 positivo, MSI-H/dMMR o TMB-H), mientras que otras alternativas incluyen cemiplimab o quimioterapia en monoterapia como topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán, pemetrexed, paclitaxel (incluyendo nab-paclitaxel), docetaxel, fluorouracilo, ifosfamida y mitomicina, así como bevacizumab en determinados contextos (12).

Las guías ESMO y SEOM-GEICO, señalan que, tras progresión a primera línea basada en platino, las opciones disponibles se limitan fundamentalmente a quimioterapia en monoterapia (topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed) y a inmunoterapia en monoterapia en pacientes seleccionadas, con beneficios modestos en términos de respuesta y supervivencia (1,2).

La quimioterapia en monoterapia (gemcitabina, irinotecán, topotecán, vinorelbina o pemetrexed) constituye la principal alternativa en este escenario, con tasas de respuesta del 10–15% y una SG con una mediana ≤ 9 meses, sin que ningún esquema haya demostrado superioridad en SG respecto a los otros. Cemiplimab en monoterapia demostró superioridad en SG frente a quimioterapia en pacientes no expuestas previamente a inmunoterapia, lo que limita su aplicabilidad en el contexto actual en el que la mayoría de las pacientes reciben inhibidores de PD-1/PD-L1 en primera línea o incluso en estadios tempranos (14).

En conjunto, con la evidencia disponible, se han identificado como comparadores clínicamente relevantes en el CC r/m en segunda línea y posteriores, en el contexto europeo, a cemiplimab y a la quimioterapia en monoterapia, representada por topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán y pemetrexed.

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 28/03/2025 ha adoptado una Decisión para la autorización de tisotumab vedotina (Tivdak®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento sistémico, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento tisotumab vedotina (Tivdak®), publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (10,15).

3.- Discusión

La eficacia y seguridad de tisotumab vedotina para la indicación objeto de este informe se evaluaron principalmente en el ensayo fase III innovaTV 301, que comparó tisotumab vedotina frente a quimioterapia en monoterapia a elección del investigador (topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed) en pacientes con CC r/m previamente tratadas. El objetivo principal fue la SG, y los objetivos secundarios clave incluyeron supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta objetiva (TRO). El tratamiento con tisotumab vedotina mostró una mejora estadísticamente significativa en la SG, con una mediana de SG de 11,5 meses (IC95%:9,8-14,9) frente a 9,5 meses (IC95%:7,9-10,7) con quimioterapia (HR 0,70; IC 95%: 0,54–0,89; $p=0,004$). La probabilidad de SG a los 12 meses fue del 48,7% con tisotumab vedotina frente al 35,3% con quimioterapia. En cuanto a la SLP, la mediana fue de 4,2 meses en el brazo de tisotumab vedotina frente a 2,9 meses en el brazo control (HR 0,67; IC 95%: 0,54–0,82; $p<0,001$). La TRO confirmada fue del 17,8% con tisotumab vedotina frente al 5,2% con quimioterapia. Se observaron respuestas completas en el 2,4% de las pacientes tratadas con tisotumab vedotina frente al 0% del brazo control (10,11).

En el estudio fase III innovaTV 301, la incidencia de al menos un evento adverso (EA) fue elevada y similar en ambos grupos (98,4% con tisotumab vedotina frente a 99,2% con quimioterapia). Los EA de grado ≥ 3 se notificaron en el 52,0% de las pacientes tratadas con tisotumab vedotina y en el 62,3% de las tratadas con quimioterapia, mientras que los EA graves (SAE por sus siglas en inglés) ocurrieron en el 32,8% y 39,3%, respectivamente. Los EA más frecuentes ($\geq 20\%$ en cualquiera de los brazos) fueron: náuseas (33,2% frente a 40,2%), conjuntivitis (31,2% frente a 0,4%), neuropatía sensorial periférica (28,4% frente a 2,5%), epistaxis (26,0% frente a 2,5%), estreñimiento (24,8% frente a 16,3%), alopecia (24,4% frente a 2,9%), disminución del apetito (23,6% frente a 17,6%), anemia (23,2% frente a 52,3%), diarrea (21,6% frente a 15,1%) y la fatiga (12,8% frente a 16,3%) (10).

En relación con los EA de grado ≥ 3 , los más frecuentes con tisotumab vedotina fueron la anemia (8,4% frente a 27,6%), la infección del tracto urinario (4,4% frente a 7,1%), el dolor abdominal (4,0% frente a <3%) y la neutropenia (3,6% frente a 13,4%). En el brazo control, la anemia (27,6% frente a 8,4%) y la neutropenia (13,4% frente a 3,6%) fueron más frecuentes. Los EA de especial interés (AESI por sus siglas en inglés) mostraron un patrón diferenciado. Los eventos oculares se notificaron en el 52,8% de las pacientes tratadas con tisotumab vedotina frente a aproximadamente el 6% con quimioterapia, con EA de grado ≥ 3 en el 4,0% y 0%, respectivamente. La neuropatía periférica ocurrió en el 38,4% frente al 4,2%, con EA de grado ≥ 3 en el 5,6% frente al 0,4%. Los eventos hemorrágicos se notificaron en el 42,0% frente al 14,2%, siendo de grado ≥ 3 en el 2,4% y 2,9%, respectivamente. La epistaxis fue el evento hemorrágico más frecuente (26,0% frente a 2,5%), generalmente de bajo grado y sin eventos de grado ≥ 3 (10).

Los EA relacionados con la infusión se notificaron en el 6,4% de las pacientes tratadas con tisotumab vedotina frente al 1,3% en el brazo de quimioterapia, todos ellos de grado 1-2, con un único SAE en el brazo experimental. Asimismo, los EA cutáneos graves fueron poco frecuentes, observándose síndrome de Stevens-Johnson en el 0,8% con tisotumab vedotina frente al 0,4% con quimioterapia. Las discontinuaciones permanentes debidas a EA ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de tisotumab vedotina (14,8% frente a 3,8%). Las reducciones de dosis se notificaron en el 29,6% y 24,7%, respectivamente, y las interrupciones temporales del tratamiento en el 39,2% frente al 47,3%. Las principales causas de discontinuación en el brazo experimental fueron los eventos oculares y la neuropatía periférica. Los EA fatales se notificaron en el 1,6% de las pacientes tratadas con tisotumab vedotina y en el 2,1% de las tratadas con quimioterapia, considerándose relacionados con el tratamiento dos de los casos en el brazo experimental (10).

El ensayo innovaTV 301 fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, que comparó tisotumab vedotina en monoterapia frente a quimioterapia en monoterapia a elección predefinida del investigador, limitada a cinco opciones: topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed, en pacientes con CC r/m que habían progresado tras una o dos líneas previas de tratamiento sistémico. La elección de la SG como variable principal constituye una fortaleza metodológica relevante, al tratarse de la variable más robusta y clínicamente significativa en un contexto no curativo, menos susceptible a sesgos derivados del carácter abierto del estudio. No obstante, el diseño abierto puede influir en variables secundarias como la SLP o la evaluación de la respuesta tumoral, aunque este efecto se considera limitado para la interpretación de la SG.

La población incluida puede considerarse representativa de pacientes con enfermedad avanzada en segunda o tercera línea, con una elevada carga tumoral y mal pronóstico, lo que favorece la extrapolación de los resultados a la práctica clínica habitual. No obstante, determinados aspectos metodológicos y clínicos deben tenerse en cuenta para la adecuada interpretación de los resultados. La proporción de pacientes previamente tratadas con inmunoterapia fue del 27,5%, lo que refleja parcialmente el escenario terapéutico actual, en el que los inhibidores de PD-1/PD-L1 se utilizan de forma generalizada en primera línea. Este hecho introduce cierta incertidumbre sobre la magnitud del beneficio del tratamiento en pacientes previamente expuestas a inmunoterapia, aunque los análisis por subgrupos sugieren que el efecto en SG se mantiene tanto en pacientes con como sin exposición previa a anti-PD-1/PD-L1. Estos análisis deben interpretarse con cautela debido al tamaño limitado de los subgrupos y al carácter exploratorio de los mismos, pero aportan información relevante sobre la consistencia del efecto observado.

De forma similar, un 63,9% de las pacientes había recibido bevacizumab previamente, lo que resulta coherente con la práctica clínica actual, donde este fármaco forma parte del tratamiento estándar de primera línea en CC r/m. El beneficio en SG con tisotumab vedotina se mantuvo tanto en pacientes con exposición previa a bevacizumab como en aquellas que no lo habían recibido, lo que sugiere que el beneficio del tratamiento parece mantenerse independientemente de la exposición previa al antiangiogénico. No obstante, la heterogeneidad en las líneas previas de tratamiento, incluyendo diferentes combinaciones de quimioterapia, inmunoterapia y bevacizumab, introduce variabilidad clínica y constituye una fuente potencial de incertidumbre al interpretar los resultados.

El comparador utilizado en el ensayo consistió en quimioterapia en monoterapia a elección del investigador entre cinco agentes citotóxicos predefinidos: topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed. Este enfoque reproduce razonablemente la práctica clínica habitual en ausencia de un estándar único en segunda línea, pero introduce heterogeneidad en el brazo control, ya que los distintos fármacos presentan perfiles de eficacia y seguridad diferentes. Además, la distribución de los tratamientos dentro del brazo control no fue uniforme, lo que podría influir en los resultados globales del estudio. No obstante, la elección de estos comparadores es coherente con el contexto clínico existente en el momento del diseño del ensayo y refleja las alternativas citotóxicas utilizadas habitualmente en este escenario. La ausencia de un comparador activo único con beneficio demostrado en SG limita la interpretación del tamaño del efecto relativo frente a cada agente individual, aunque el diseño permite evaluar el beneficio frente a un conjunto de opciones terapéuticas representativas de la práctica clínica.

En términos de magnitud del beneficio clínico, tisotumab vedotina demostró una mejora estadísticamente significativa en SG, variable principal del estudio. En una población con mal pronóstico y opciones terapéuticas limitadas, este beneficio puede considerarse clínicamente relevante, especialmente teniendo en cuenta que se acompaña de mejoras en SLP y TRO. No obstante, la magnitud absoluta del beneficio es moderada, lo que obliga a interpretarla en el contexto del perfil de seguridad, la necesidad médica no cubierta y las alternativas terapéuticas disponibles.

Desde el punto de vista de seguridad, tisotumab vedotina mostró un perfil diferenciado respecto a la quimioterapia. Aunque la incidencia de EA de grado ≥ 3 y de SAE fue menor con tisotumab vedotina, se observaron toxicidades específicas asociadas al mecanismo de acción del fármaco, principalmente eventos oculares, neuropatía periférica y eventos hemorrágicos. Estas toxicidades, aunque mayoritariamente de bajo grado, se asociaron a una mayor tasa de discontinuaciones permanentes en el brazo experimental. Este hallazgo sugiere que, aunque el tratamiento no incrementa la incidencia global de toxicidad grave frente a la quimioterapia y reduce la toxicidad hematológica, introduce un perfil de seguridad cualitativamente distinto que requiere monitorización y medidas preventivas específicas, incluyendo evaluación oftalmológica y vigilancia neurológica.

En relación con las opciones terapéuticas en esta indicación, los comparadores que se han tenido en cuenta son aquellos que se usan actualmente en la práctica clínica habitual: cemiplimab en monoterapia y la quimioterapia en monoterapia históricamente utilizada en este escenario, fundamentalmente topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán y pemetrexed (2,10).

Entre los comparadores, la eficacia de cemiplimab se evaluó en el ensayo fase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9, que comparó cemiplimab frente a quimioterapia en monoterapia en pacientes con progresión tras tratamiento previo basado en platino. En la población global, cemiplimab demostró un beneficio en SG, con una mediana de 12,0 meses frente a 8,5 meses y un HR 0,69 (IC 95% 0,56-0,84; $p < 0,001$). También mostró mejoría en SLP, con HR 0,75 (IC 95% 0,63-0,89), y una TRO del 16,4% frente al 6,3% del brazo control. El beneficio se observó tanto en carcinoma escamoso como en adenocarcinoma/adenocarcinoma y fue independiente del estado de PD-L1. En seguridad, los EA de grado ≥ 3 ocurrieron en el 45,0% de las pacientes tratadas con cemiplimab frente al 53,4% de las tratadas con quimioterapia. La principal limitación de esta evidencia para el contexto actual es que el ensayo excluyó pacientes previamente expuestas a inhibidores de PD-1/PD-L1, lo que restringe su aplicabilidad en el escenario actual en el que la inmunoterapia se utiliza de manera amplia en primera línea (16).

En cuanto a la quimioterapia en monoterapia, su papel en segunda línea y posteriores se apoya en estudios predominantemente fase II, con poblaciones pequeñas y resultados discretos.

En topotecán, el estudio fase II del Gynecologic Oncology Group en carcinoma escamoso avanzado, recurrente o persistente mostró una TRO del 18,6%, con una mediana de SLP de 2,4 meses, pero con toxicidad hematológica relevante, destacando neutropenia grado 4 en el 68% y trombocitopenia grado 4 en el 18%. Un estudio posterior del GOG con topotecán semanal como segunda línea no mostró respuestas objetivas, con un 40% de enfermedad estable, lo que sugiere una actividad limitada en pacientes claramente pretratadas (17).

En vinorelbina, la evidencia también es modesta. En un estudio fase II en pacientes previamente tratadas con carcinoma escamoso recurrente o persistente, la tasa de respuesta fue del 13,7%, con neutropenia grado 3-4 en el 41%. En histologías no escamosas, la actividad fue todavía menor, con una tasa de respuesta confirmada del 7,1% y neutropenia grado 3-4 en el 32%. Estos resultados respaldan un papel limitado de vinorelbina como opción citotóxica de rescate (18).

En gemcitabina, la actividad en monoterapia fue baja tanto en histología escamosa como no escamosa. En pacientes previamente tratadas con carcinoma escamoso, la tasa de respuesta fue del 8%, con 21% de enfermedad estable, una mediana de SLP de 1,9 meses y una SG de 4,9 meses. En histologías no escamosas, la tasa de respuesta fue del 4,5%, con 36,4% de enfermedad estable, una SLP de 2,1 meses y una SG de 6,5 meses. Estos datos apoyan que gemcitabina ha sido una opción utilizada en la práctica clínica, pero con un beneficio clínico limitado en segunda línea y posteriores (19).

En irinotecán, la evidencia disponible es heterogénea y depende en gran medida del tratamiento previo. En un estudio europeo fase II en pacientes con carcinoma escamoso avanzado o recurrente sin quimioterapia previa, la tasa de respuesta fue del 15,7% y la supervivencia mediana de 8,2 meses en pacientes con lesiones fuera de campos irradiados. Sin embargo, en pacientes previamente tratadas con cisplatino, otro estudio fase II no mostró respuestas objetivas, lo que sugiere una actividad probablemente limitada en la indicación objeto de este informe (20).

En pemetrexed, la evidencia es algo más consistente, aunque sigue siendo de ensayos fase II. En el estudio del GOC como segunda línea en pacientes con enfermedad persistente o recurrente tras una línea previa, la TRO fue del 15%, con una duración mediana de respuesta de 4,4 meses, una SLP de 3,1 meses y una SG de 7,4 meses. Las toxicidades grado 3-4 más frecuentes fueron anemia en el 41%, leucopenia en el 30%, neutropenia en el 26% e infección en el 26%, sin muertes relacionadas con el tratamiento. Un estudio posterior del grupo MITO mostró resultados similares, con una tasa de respuesta del 13,9%, un 53,4% de enfermedad estable, una SLP de 10 semanas y una SG de 35 semanas, lo que confirma una actividad moderada en pacientes previamente tratadas (21,22).

En relación con las alternativas citotóxicas, la comparación frente a quimioterapia convencional ha sido evaluada de forma directa en el ensayo pivotal innovaTV 301, en el que el comparador consistió en quimioterapia en monoterapia a elección del investigador entre topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed, opciones representativas de la práctica clínica en segunda línea y posteriores. Por tanto, el posicionamiento de tisotumab vedotina frente a estas quimioterapias puede establecerse sobre la base de evidencia comparativa directa, mientras que para el resto de opciones no evaluadas en dicho ensayo (cemiplimab en monoterapia), resulta necesario recurrir a comparaciones indirectas (11).

Tras una búsqueda específica de la literatura, no se identificaron comparaciones indirectas ajustadas ni network metaanálisis robustos restringidos exclusivamente a pacientes con CC r/m en segunda línea y posteriores que incluyeran tisotumab vedotina. Los metaanálisis disponibles con tisotumab vedotina se basan fundamentalmente en estudios de un solo brazo y permiten resumir la actividad antitumoral y el perfil de seguridad del fármaco, pero no establecen comparaciones sólidas frente a otras opciones terapéuticas. Se encontró un network metaanálisis publicado en 2026 que recogía tratamientos en distintas líneas y contextos terapéuticos, por lo que no resulta adecuado para resolver el posicionamiento específico de tisotumab vedotina en segunda línea y posteriores (23).

Un metaanálisis que integró datos de los estudios innovaTV-201, innovaTV-204 y otras cohortes tempranas mostró una tasa de respuesta global agrupada del 17-24%, con duración media de respuesta de aproximadamente 8-10 meses y mediana de SG entre 11 y 13 meses. En cuanto a seguridad, los eventos oculares de cualquier grado se observaron en aproximadamente el 40-55% de los pacientes, neuropatía periférica en torno al 20-30% y eventos hemorrágicos en aproximadamente el 30%, con eventos oculares de grado ≥ 3 alrededor del 5% (24).

Una revisión narrativa que evaluó el tratamiento del CC r/m describe la actividad antitumoral de tisotumab vedotina y confirma los resultados observados en los ensayos clínicos, incluyendo su superioridad frente a quimioterapia citotóxica en monoterapia en el ensayo fase III. No obstante, esta revisión no permite establecer comparaciones ajustadas frente

a otras alternativas terapéuticas, debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios, las poblaciones incluidas y la exposición previa a tratamientos, por lo que no es posible determinar la eficacia relativa ni la secuencia óptima de tratamiento (25).

En la comparación indirecta descriptiva frente a cemiplimab, la magnitud del beneficio en SG parece relativamente similar, ya que cemiplimab mostró una mediana de SG de 12,0 meses (IC 95%: 10,3–13,5) frente a 8,5 meses (IC 95%: 7,5–9,6) con HR 0,69 (IC 95% 0,56–0,84; $p < 0,001$), mientras que tisotumab vedotina alcanzó 11,5 (IC 95%: 9,8–14,9) frente a 9,5 meses (IC 95%: 7,9–10,7) con HR 0,70 (IC 95%: 0,54–0,89; $p = 0,004$). Sin embargo, esta comparación debe interpretarse con cautela, ya que los ensayos difieren en varios aspectos relevantes: la composición exacta del brazo control, la distribución por histologías, la exposición previa a terapias biológicas y, de forma especialmente importante, la exposición previa a inmunoterapia. En EMPOWER-Cervical 1, las pacientes previamente tratadas con anti-PD-1/PD-L1 estaban excluidas, mientras que en innovaTV 301 sí se incluyó este subgrupo. Por ello, aunque la magnitud del efecto pueda parecer comparable, no puede establecerse equivalencia clínica ni superioridad entre ambos fármacos sobre la base de una comparación indirecta descriptiva. Lo que sí puede afirmarse es que tisotumab vedotina aporta evidencia en una población más cercana al escenario terapéutico actual postinmunoterapia (10,11,16).

En consecuencia, y en ausencia de comparaciones indirectas ajustadas robustas y específicas para la población de interés, el posicionamiento relativo entre tisotumab vedotina y cemiplimab debe basarse fundamentalmente en una comparación descriptiva crítica de los ensayos disponibles, reconociendo de forma explícita las limitaciones derivadas de las diferencias en diseño, comparadores, selección por biomarcadores, exposición previa a terapias biológicas y contexto terapéutico en el momento de realización de cada estudio (23,24,26).

Según las guías NCCN (versión 2.2026), en pacientes con CC r/m tras progresión a primera línea, se incluye como opción preferente en segunda línea y posteriores tisotumab vedotina (categoría 1). Asimismo, se contemplan otras alternativas terapéuticas entre las que se incluyen distintos agentes de quimioterapia en monoterapia, como topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed, así como cemiplimab.

Las guías clínicas ESMO son de 2017 por lo que no recogen los últimos avances en CC r/m. Las guías SEOM/GEICO para CC r/m son de 2023 e indican que, tras progresión a la primera línea no existe un estándar terapéutico claramente establecido y las opciones disponibles ofrecen un beneficio clínico limitado. Entre los tratamientos evaluados en monoterapia se incluyen quimioterapias como vinorelbina, topotecán, gemcitabina o paclitaxel, con resultados modestos en términos de respuesta y supervivencia. Asimismo, las guías reconocen la incorporación de la inmunoterapia en este escenario, destacando el beneficio en SG observado con cemiplimab en pacientes previamente tratadas, aunque con limitaciones derivadas de la exclusión de pacientes con exposición previa a inhibidores de PD-1/PD-L1 (1,2).

La escala ESMO-MCBS v.2.0 es una herramienta para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los tratamientos oncológicos. En escenarios no curativos se utilizan los formularios 2a-2c, que clasifican el beneficio clínico en una escala de 1 a 5, donde las puntuaciones más altas indican mayor magnitud del beneficio. Aplicando esta metodología a los resultados del ensayo innovaTV-301, se obtiene una puntuación de 3 en el contexto no curativo, basada en la mejora observada en SG frente a la quimioterapia a elección del investigador. No se otorgaron ajustes adicionales por calidad de vida ni por toxicidad grave persistente, indicándose que estos parámetros fueron evaluados, pero no calificaron para modificar la puntuación final. Esta valoración corresponde a un beneficio clínico moderado en una situación terapéutica sin intención curativa (27,28).

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes

Nombre	Tisotumab Vedotina (15)	Cemiplimab (29)	Topotecán (30)	Vinorelbina (31)	Gemcitabina (32)	Irinotecán (33)	Pemetrexed (34)
Presentación	Concentrado para solución para perfusión. Cada vial contiene 40 mg de tisotumab vedotina.	Concentrado para solución para perfusión. 1 ml contiene 50 mg de cemiplimab. Un vial de 7 ml contiene 350 mg.	Concentrado para solución para perfusión. 1 ml contiene 1 mg de topotecán (como hidrocloreto). Viales de 1 mg y 4 mg.	Concentrado para solución para perfusión. 1 ml contiene 10 mg de vinorelbina (como ditartrato). Viales de 1 ml (10 mg) y 5 ml (50 mg).	Concentrado para solución para perfusión. 1 ml contiene 40 mg de gemcitabina (como hidrocloreto). Viales de 5 ml (200 mg), 25 ml (1 g) y 50 ml (2 g).	Concentrado para solución para perfusión. 1 ml contiene 20 mg de irinotecán (como hidrocloreto trihidrato). Viales de 5 ml (100 mg) y 15 ml (300 mg).	Concentrado para solución para perfusión. 1 ml de concentrado contiene 25 mg de pemetrexed (como pemetrexed diarginina). Viales de 4 ml (100 mg), 20 ml (500 mg) y 40 ml (1000 mg).
Posología y vía de administración	2 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.	350 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.	1,5 mg/m ² por vía intravenosa días 1-5 cada 21 días.	25–30 mg/m ² por vía intravenosa semanal.	1000 mg/m ² por vía intravenosa días 1 y 8 cada 21 días.	125 mg/m ² por vía intravenosa días 1, 8 y 15 cada 28 días o 350 mg/m ² cada 21 días.	500 mg/m ² por vía intravenosa cada 21 días.
Indicación aprobada en FT	Monoterapia en pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión durante o después de tratamiento sistémico previo	Tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión tras quimioterapia basada en platino.	No dispone de indicación específica en cáncer de cuello uterino en ficha técnica.	No dispone de indicación específica en cáncer de cuello uterino en ficha técnica.	No dispone de indicación específica en cáncer de cuello uterino en ficha técnica.	No dispone de indicación específica en cáncer de cuello uterino en ficha técnica.	No dispone de indicación específica en cáncer de cuello uterino en ficha técnica.
Características diferenciales	Toxicidad ocular, neuropatía periférica y eventos hemorrágicos	Eventos adversos inmunomediados	-	-	-	-	-



4.- Conclusión

Tisotumab vedotina está indicada en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con CC r/m con progresión durante o después de tratamiento sistémico previo. La eficacia y seguridad se evaluaron principalmente en el ensayo fase III innovaTV 301, que comparó tisotumab vedotina frente a quimioterapia en monoterapia a elección del investigador (topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed). El tratamiento con tisotumab vedotina demostró una mejora estadísticamente significativa en su variable primaria, SG, con una mediana de SG de 11,5 meses (IC95%:9,8-14,9) frente a 9,5 meses (IC95%:7,9-10,7) con quimioterapia (HR 0,70; IC 95%: 0,54–0,89), y también en las variables secundarias, SLP y TRO. El perfil de seguridad mostró una menor incidencia de EA de grado ≥ 3 (52,0% frente a 62,3%) y de SAE (32,8% frente a 39,3%), con un patrón diferenciado caracterizado principalmente por eventos oculares (52,8% frente a 6%), neuropatía periférica (38,4% frente a 4,2%) y eventos hemorrágicos (42,0% frente a 14,2%), en general manejables, aunque asociados a una mayor tasa de discontinuaciones permanentes (14,8% frente a 3,8%).

El ensayo pivotal proporcionó evidencia comparativa directa frente a quimioterapia citotóxica en monoterapia (topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán y pemetrexed), mientras que no se dispone de comparaciones directas ni indirectas frente a cemiplimab. En este contexto, tisotumab vedotina aporta un beneficio clínico relevante frente a quimioterapia, con una mejora en SG y un perfil de seguridad diferenciado caracterizado principalmente por toxicidad ocular, neuropatía periférica y eventos hemorrágicos, con menor incidencia de toxicidad hematológica grave. Por ello, tisotumab vedotina se considera una alternativa terapéutica preferente frente a quimioterapia en monoterapia (topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed) en pacientes con CC r/m tras progresión a tratamiento sistémico previo.

Frente a cemiplimab en monoterapia, la magnitud del beneficio en SG observada en los ensayos disponibles parece similar en comparaciones indirectas descriptivas. No obstante, los estudios difieren en aspectos relevantes de la población incluida, ya que el ensayo innovaTV 301 permitió la inclusión de pacientes previamente tratadas con inmunoterapia, mientras que el ensayo EMPOWER-Cervical 1 excluyó este subgrupo. Dado que en la práctica clínica actual la inmunoterapia se utiliza habitualmente en primera línea del contexto recurrente o metastásico, tisotumab vedotina aporta evidencia en pacientes previamente expuestas a inhibidores de PD-1/PD-L1 en este escenario. Por ello, tisotumab vedotina se considera una opción preferente frente a cemiplimab en pacientes con CC r/m que hayan recibido inmunoterapia previa en el contexto metastásico. En pacientes no expuestas previamente a inmunoterapia en el escenario recurrente o metastásico, ambas pueden considerarse opciones terapéuticas, sin que pueda establecerse una preferencia entre ellas en base a la evidencia disponible.

5.- 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, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Asociación de Pacientes con cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 17 de marzo de 2026];28:iv72-83. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419421480>
2. 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 Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. noviembre de 2024;26(11):2771-82.
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* [Internet]. 2015 [citado 17 de marzo de 2026];41(7):1145-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/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.
5. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunarathne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2019 [citado 17 de marzo de 2026];145(1):129-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijgo.12749>
6. Cancer statistics, 2026 - Siegel - 2026 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [citado 17 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.70043>
7. Cervical cancer [Internet]. [citado 17 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
8. Flagship initiatives - Public Health - European Commission [Internet]. 2026 [citado 17 de marzo de 2026]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/cancer/flagship-initiatives_en
9. About invasive cervical cancer: a French population based study between 1998 and 2010. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1 de agosto de 2015 [citado 17 de marzo de 2026];191:1-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211515001359>
10. European Assessment Report EMEA/H/C/005363/0000 Tivdak, INN - tisotumab vedotin [Internet]. [citado 17 de marzo de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tivdak-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, Kalbacher E, Bagaméri A, Ghamande S, et al. Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de julio de 2024 [citado 19 de marzo de 2026];391(1):44-55. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2313811>
12. Abu-Rustum NR, Campos SM, Amarnath S, Arend R, Barber E, Bradley K, et al. Cervical Cancer, Version 2.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 1 de diciembre de 2025 [citado 17 de marzo de 2026];23(12):549-73. Disponible en: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/23/12/article-p549.xml>
13. Cervical cancer. *The Lancet* [Internet]. 12 de enero de 2019 [citado 17 de marzo de 2026];393(10167):169-82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014067361832470X>
14. IEV_Tisotumab_vedotin_(Tivdak)_cuello_uterino.pdf [Internet]. [citado 19 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Tisotumab_vedotin_\(Tivdak\)_cuello_uterino.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Tisotumab_vedotin_(Tivdak)_cuello_uterino.pdf)
15. Ficha Técnica Tivdak, INN-tisotumab vedotin [Internet]. [citado 17 de marzo de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tivdak-epar-product-information_es.pdf
16. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, Melo AC de, Kim HS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 9 de febrero de 2022 [citado 23 de marzo de 2026];386(6):544-55. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112187>



17. Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL. A Phase II Study of Topotecan in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2001 [citado 23 de marzo de 2026];81(2):213-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825800960244>
18. Lhommé C, Vermorken JB, Mickiewicz E, Chevalier B, Alvarez A, Mendiola C, et al. Phase II trial of vinorelbine in patients with advanced and/or recurrent cervical carcinoma: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. *Eur J Cancer* [Internet]. 1 de enero de 2000 [citado 23 de marzo de 2026];36(2):194-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804999002373>
19. Schilder RJ, Blessing JA, Morgan M, Mangan CE, Rader JS. Evaluation of Gemcitabine in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2000 [citado 23 de marzo de 2026];76(2):204-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825899956718>
20. Lhommé C, Fumoleau P, Fargeot P, Krakowski Y, Dieras V, Chauvergne J, et al. Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer/Early Clinical Studies Group Phase II Trial of First-Line Irinotecan in Patients With Advanced or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *J Clin Oncol* [Internet]. octubre de 1999 [citado 23 de marzo de 2026];17(10):3136-42. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.10.3136>
21. Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, Bonebrake AJ, Schorge JO. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1 de julio de 2008 [citado 23 de marzo de 2026];110(1):65-70. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825808002035>
22. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, Ludovisi M, Viganò R, Scalone S, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de enero de 2010 [citado 23 de marzo de 2026];21(1):61-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419382341>
23. Zhou J, Ye W, Ranarisoa SN, Tian L. Comparison of drug regimens for recurrent or metastatic cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* [Internet]. 25 de febrero de 2026 [citado 23 de marzo de 2026];17. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2026.1775409/full>
24. Zeng S, Li X, Xiao S, Yang P, Lin C, Chen H, et al. The efficacy and safety of Tisotumab vedotin in the treatment of recurrent/metastatic cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of single-arm studies. *Front Pharmacol* [Internet]. 19 de mayo de 2025 [citado 23 de marzo de 2026];16. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2025.1538980/full>
25. Danisch M, Postl M, Bartl T, Grimm C, Sturdza A, Concin N, et al. Novel Treatment Concepts for Cervical Cancer—Moving Towards Personalized Therapy. *J Pers Med* [Internet]. noviembre de 2025 [citado 23 de marzo de 2026];15(11):523. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4426/15/11/523>
26. Safety and efficacy of tisotumab vedotin with cervical cancers: A systematic review and meta-analysis - Mokresh - 2024 - Journal of Obstetrics and Gynaecology Research - Wiley Online Library [Internet]. [citado 23 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jog.16126>
27. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0) - *Annals of Oncology* [Internet]. [citado 25 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(25\)00166-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00166-8/fulltext)
28. ESMO MCBS Tisotumab Vedotina innovaTV 301.
29. :: CIMA :: FICHA TECNICA LIBTAYO 350 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de marzo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochttml/ft/1191376001/FT_1191376001.html
30. :: CIMA :: FICHA TECNICA TOPOTECAN ACCORD 1 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de marzo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochttml/ft/76570/FichaTecnica_76570.html
31. :: CIMA :: FICHA TECNICA VINORELBINA AUROVITAS 10 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 25 de marzo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochttml/ft/70227/FichaTecnica_70227.html



32. CIMA: FICHA TECNICA GEMCITABINA HOSPIRA 200 mg CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 26 de agosto de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74083/FichaTecnica_74083.html
33. :: CIMA :: FICHA TECNICA IRINOTECAN KABI 20 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 25 de marzo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70886/FichaTecnica_70886.html
34. :: CIMA :: FICHA TECNICA PEMETREXED TILLOMED 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de marzo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83021/FT_83021.html