

1. TÍTULO: Informe de Evaluación de Cemiplimab (Libtayo) en el tratamiento del cáncer de cérvix recurrente o metastásico en progresión a quimioterapia basada en platino.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Cemiplimab (Libtayo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix metastásico o recurrente tras progresión durante o después de quimioterapia basada en platino.

La dosis recomendada es de 350 mg cada 3 semanas, administrada en perfusión intravenosa durante 30 minutos.

El beneficio es independiente de la expresión de PD-L1 por lo que no se precisa su determinación para la selección de pacientes candidatas a recibir el tratamiento con Libtayo®.

Libtayo® está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento y por el Departamento de Salud de Canadá. La escala de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS v1.1) evalúa con una puntuación de 4 la magnitud del beneficio otorgado a cemiplimab en el escenario de terapias no curativas dado el beneficio en supervivencia global con una Hazard ratio de 0.69.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Octubre 2023

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix o cuello uterino es la cuarta neoplasia más frecuente a nivel mundial, la segunda causa de mortalidad en mujeres premenopáusicas y la primera por tumores ginecológicos. No obstante, este perfil está fuertemente influenciado por su principal factor etiológico, la infección por el virus del papiloma humano (VPH). De este modo, en aquellos países en los que no existen campañas de vacunación ni programas de cribado,

como en África Oriental, el cáncer de cérvix es el tumor más frecuentemente diagnosticado entre las mujeres, superando al cáncer de mama; mientras que, en países desarrollados, la incidencia se mantiene en constante disminución. En España, se estima que se diagnosticarán 2480 nuevos casos de cáncer de cérvix al año.

La tasa de supervivencia a 5 años oscila entre más del 90% en estadio I y en torno al 15% en estadios IV.

El cáncer de cérvix localizado se trata mediante cirugía o radioterapia. Los casos con enfermedad microinvasiva (Estadio IA1) sin invasión linfovascular pueden tratarse con estrategias preservadoras de la fertilidad como la conización o la traquelectomía. Desde el estadio IA2 al IIA1, la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica +/- paraaórtica es el abordaje preferido, combinado con la quimiorradioterapia adyuvante en los casos con factores de riesgo (invasión estromal cervical profunda, tamaño mayor de 4 cm, invasión linfovascular, margen afecto o afectación ganglionar)

En los casos localmente avanzados, incluidos los estadios IVA, el tratamiento estándar es la quimiorradioterapia con cisplatino semanal seguido de braquiterapia.

En la enfermedad metastásica, el tratamiento de primera línea es la combinación de cisplatino y paclitaxel con bevacizumab en aquellas pacientes candidatas a recibirlo en base a los resultados del estudio GOG 240, con un beneficio en supervivencia global de 3,5 meses. Recientemente, se ha aprobado la adición de Pembrolizumab a este esquema, en base a los resultados del estudio Keynote 826, con un beneficio en supervivencia global de 12 meses en la población con CPS>1. No obstante, en la población global, el beneficio fue igualmente estadísticamente significativo con un beneficio en supervivencia global en torno a 10 meses, aunque la indicación se ha restringido a la población con CPS>1.

Las opciones terapéuticas en segundas líneas y posteriores son muy limitadas y no existe un estándar terapéutico en la actualidad. Se emplean diferentes quimioterapias en monoterapia con tasas de respuesta en torno al 15-20% sin que haya ninguna que haya demostrado beneficio en supervivencia global. Son opciones terapéuticas gemcitabina, irinotecán, topotecán, vinorelbina y pemetrexed.

En este contexto, se diseña el estudio EMPOWER-Cervical-1, que compara el tratamiento con quimioterapia elegida por el investigador frente a la monoterapia con cemiplimab.

Cemiplimab (Libtayo®) es un anticuerpo monoclonal IgG4 totalmente humanizado que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. Esto hace que se frene la inhibición que las células tumorales realizan sobre los linfocitos T, permitiendo su proliferación, secreción de citoquinas y actividad citotóxica. Cemiplimab tiene aprobación para el tratamiento del carcinoma cutáneo de células escamosas no candidatos a tratamiento curativo, para el carcinoma basocelular en progresión o intolerancia a inhibidores de la vía hedgehog, en carcinoma de pulmón no microcítico, en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en casos con expresión de PDL1>50% o >1% respectivamente. No obstante, en España, la única

indicación incluida para financiación es la de monoterapia en cáncer de pulmón no microcítico con PDL1>50%

5. EFICACIA

El tratamiento con cemiplimab en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en progresión a quimioterapia basada en platino se ha evaluado en el ensayo fase III EMPOWER-Cervical-1. Es un estudio multicéntrico, randomizado y abierto que compara la monoterapia con cemiplimab frente a quimioterapia en monoterapia a elección del investigador (gemcitabina, irinotecán, topotecán, vinorelbina o pemetrexed). El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global y como objetivos secundarios, supervivencia libre de progresión, tasa objetiva de respuesta, duración de la respuesta, seguridad y calidad de vida. Entre los objetivos exploratorios, inmunogenicidad y generación de anticuerpos anticemiplimab, farmacocinética y farmacodinámica y expresión de PDL1. La evaluación de las variables siguió un análisis jerarquizado, por el que, si la supervivencia global era estadísticamente significativa en la población con carcinomas escamosos, se realizaría el análisis en la población general.

Se incluyeron 304 pacientes en cada rama. Todas las pacientes debían presentar enfermedad medible por criterios RECIST 1.1, ECOG 0-1, y una adecuada función orgánica.

La edad media fue de 51 años, con un 12% de pacientes mayores de 65 años. Predominio de las razas blanca (63%) y asiática (29%), aunque con representación de otros grupos étnicos como nativos americanos y de raza negra. El 78% de los casos eran tumores escamosos y un 22% adenocarcinomas o carcinomas adenoescamosos. El 94% de los casos presentaba enfermedad metastásica frente a un 6% de casos con enfermedad en recaída locorregional o persistente. No se permitió el cruce de pacientes entre los brazos a la progresión.

Aproximadamente la mitad de las pacientes habían recibido solo una línea de quimioterapia para enfermedad avanzada, más del 90% con paclitaxel; y un 49% recibieron bevacizumab previamente a la entrada en el ensayo.

El tratamiento se mantenía hasta 96 semanas, progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. En el brazo de cemiplimab, se permitía continuar con el tratamiento más allá de la progresión en los casos en los que se mantuviese beneficio clínico, sin progresión rápida y sin problemas de seguridad hasta la siguiente reevaluación.

Las reevaluaciones se realizaron cada 6 semanas los primeros 6 meses y cada 12 semanas hasta el final del estudio.

El análisis de los resultados se realizó tras un 65% de eventos. En enero de 2021, con una mediana de seguimiento de 18,2 meses (6-38,2), las pacientes en el brazo de cemiplimab experimentaron una supervivencia global de 11,1 meses (9,2-13,4) frente a 8,8 meses (7,6-9,8) del brazo de quimioterapia en la población con carcinoma escamoso, con una Hazard ratio (HR) de 0,73 (0,58-0,91) con un valor de p de 0,00306. En la población total, el brazo de cemiplimab alcanzó una mediana de supervivencia global de 12 meses (10,3-13,5) frente a los 8,5 meses (7,5-9,6) del brazo de quimioterapia, con una HR de 0,69 (0,56-0,84) y un valor de p de 0,00011.

En enero de 2022, se reportaron los resultados actualizados de supervivencia en base a la expresión de PDL1. En la población global, el brazo de cemiplimab mostró una mediana de supervivencia global de 11,7 meses (9,6-13,4) frente a los 8,5 meses (7,5-9,6) del brazo de quimioterapia, con una HR de 0,66 (0,55-0,79). En la población con expresión de PDL1 mayor de 1%, el brazo de cemiplimab presentó una mediana de supervivencia global de 13,9 meses (9,6-17,4) frente a 9,3 meses (7-11,4) con una HR de 0,70 (0,48-1,01); mientras que en la población con PDL1 <1% la mediana de supervivencia global fue 8,2 meses (4,3-12,3) en el brazo de cemiplimab frente a 6,7 meses (3,9-11,8) con una HR de 0,85 (0,53-1,36) con un valor de p de 0,5261

La supervivencia libre de progresión en la población con carcinoma escamoso medida por el investigador fue de 2,8 meses (2,6-4) en el brazo con cemiplimab y de 2,9 meses (2,7-3,9) en el brazo de quimioterapia, resultados superponibles a los de la población global.

La tasa de respuesta objetiva en la población con carcinoma escamoso fue del 17,6% (13-23%) en el brazo de cemiplimab y del 6,7% (3,9-10,7%) en el brazo de quimioterapia con un valor de p de 0,00014. En la población global, la tasa de respuesta objetiva fue del 16,4% (12,5-21,1%) en el brazo de cemiplimab y del 6,3% (3,8-9,6%) en el brazo de quimioterapia con un valor de p de 0,00004.

La mediana de duración de respuesta fue de 16,4 meses (12,4-NA) en el brazo de cemiplimab y de 6,9 meses (5,1-7,7) en el brazo de quimioterapia.

En el estudio de subgrupos, se observa beneficio a favor de cemiplimab en los subgrupos preespecificados en base al ECOG y al tratamiento previo con bevacizumab. También se aprecia beneficio independientemente de la histología y la raza.

La calidad de vida se evaluó mediante la escala EORTC QLQ-C30. En la población total, la diferencia media entre el grupo de cemiplimab y de quimioterapia fue de 7,8 puntos a favor del primero, considerando una diferencia clínicamente significativa aquella superior a 10 puntos tras el ciclo 8. Dado que, en el brazo de quimioterapia, el número de pacientes fue muy pequeño en este punto (<10) se considera que no es posible un análisis sólido de este punto.

Entre las limitaciones del estudio, podemos destacar que el análisis de la expresión de PDL1 no estaba protocolizado y que fue un análisis exploratorio; que es un ensayo abierto sin comité central independiente de evaluación de resultados y que los resultados en la evaluación de la calidad de vida podrían haberse visto influenciados por este punto. Otro punto relevante que destacar es que este ensayo no incluye pacientes tratados con

inmunoterapia previa, por lo que los resultados del estudio Keynote 826 pueden suponer una merma en la población diana para el tratamiento con cemiplimab.

6. SEGURIDAD

Aunque se incluyeron 304 pacientes en cada rama, 300 en el brazo de cemiplimab y 290 en el brazo de quimioterapia recibieron al menos una dosis de tratamiento. No hubo pacientes que completasen las 96 semanas de tratamiento quimioterápico, mientras que un 4,3% completaron el tratamiento con cemiplimab. La mediana de exposición al fármaco fue mayor en el brazo de cemiplimab (15,2 semanas) que en el de quimioterapia (10 semanas).

El 88,3% de las pacientes que recibieron cemiplimab experimentaron algún efecto adverso frente al 91,4% de las pacientes en el brazo con quimioterapia. El 45% de las pacientes con cemiplimab tuvieron un efecto adverso grado 3 o superior frente al 53,4% de las pacientes con quimioterapia. En el brazo de cemiplimab, los efectos adversos grado 3 o superior más frecuentes fueron la anemia (12%), las infecciones del tracto urinario (5%), la hipopotasemia (2,7%) y la astenia (2,3%); mientras que, en el brazo de la quimioterapia, los efectos adversos más frecuentes fueron la anemia (26,9%), la neutropenia (9%), la trombopenia (3,1%) y las infecciones del tracto urinario (2,8%)

Hubo 5 muertes tóxicas en el brazo de cemiplimab (1,7%) y 2 en el brazo de la quimioterapia (0,7%).

El 25% de las pacientes en el brazo de cemiplimab requirieron retrasos o interrupción de dosis por efectos adversos frente al 39,3% de los pacientes en el brazo de quimioterapia.

La suspensión del tratamiento por toxicidad sucedió en el 8,7% de las pacientes del brazo de cemiplimab y en el 5,2% de las pacientes en el brazo de quimioterapia.

En cuanto a los efectos adversos inmunomediados, se notificaron en el 15,7% de los pacientes, en los que, en un 5,3% fueron grado 3 o superior. Los más frecuentes fueron los endocrinos (8%), seguidos de los hepáticos (3,3%), los cutáneos (1,7%) y los gastrointestinales (1,3%)

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

La escala de magnitud del beneficio clínico de la ESMO versión 1.1 (ESMO-MCBS v1.1) para cemiplimab en pacientes con cáncer de cérvix metastásico o recurrente que progresan a quimioterapia basada en platino se realizaría en base al formulario 2a de terapias probablemente no curativas y con supervivencia global como variable principal de

eficacia, obteniendo una puntuación de 4. Se considera que valores 4 y 5 se corresponden con una magnitud sustancial de beneficio clínico.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Hasta la fecha de publicación de los resultados, ningún tratamiento había demostrado beneficio en supervivencia global en cáncer de cérvix en progresión a quimioterapia basada en platino. Es una enfermedad considerada huérfana por múltiples autores y es una necesidad médica, científica y en gran parte, moral, encontrar opciones terapéuticas efectivas en el tratamiento.

El estudio EMPOWER-Cervical-1 evalúa la administración de cemiplimab, un anticuerpo antiPD1, frente a diferentes regímenes de quimioterapia empleados habitualmente en segundas líneas y posteriores en cáncer de cérvix avanzado. El estudio muestra un beneficio significativo en supervivencia global y tasa de respuestas con un perfil de toxicidad manejable.

Como conclusión, el tratamiento con cemiplimab debería ser la opción preferente en pacientes con cáncer de cérvix recurrente o metastásico en progresión a tratamiento con quimioterapia basada en platino con o sin bevacizumab. Este punto está apoyado por el hecho de presentar un beneficio significativo en supervivencia global en una población sin opciones terapéuticas efectivas a medio plazo, además de estar respaldado por una puntuación de 4 en la escala de magnitud de beneficio de la ESMO. El tratamiento con cemiplimab se administraría hasta progresión, toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años de tratamiento (32 ciclos de 3 semanas).

9. BIBLIOGRAFÍA

- de Juan A, Redondo A, Rubio MJ, García Y, Cueva J, Gaba L, Yubero A, Alarcón J, Maximiano C, Oaknin A. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020 Feb;22(2):270-278.
- Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 May 1;33(5):649-666.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Cervical cancer, version 1.2022
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022
- Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):544-555.
- Oaknin A, Monk BJ, Vergote I, Cristina de Melo A, Kim YM, Lisyanskaya AS, et al. EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer. *Eur J Cancer.* 2022 Oct;174:299-309
- Monk J, Colombo N, Tewari KS, et al. KEYNOTE-826: Final overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:16_suppl, 5500-5500
- European Public Assessment Report de Libtayo® (cemiplimab). Procedimiento N° EMEA/H/C/004844/II/0026
- ESMO MCBS scorecards

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Consultoría/Asesoría: PharmaMar, Clovis, Tesaro, Roche, AstraZeneca, MSD, GSK

Ponencias: PharmaMar, Tesaro, Roche, AstraZeneca, MSD, BMS, GSK

Viajes y estancias en cursos y congresos: PharmaMar, Clovis, Roche, AstraZeneca, MSD, BMS, Tesaro, GSK.