

## 1. TÍTULO

Indicación de Pembrolizumab (Keytruda®) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab.

## 2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

El presente informe se centra en la valoración de la indicación de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab, en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico que expresen PD-L1 (del inglés: *Programmed Death-ligand 1*) con un CPS (del inglés: *Combined Positive Score*)  $\geq 1$ .

La dosis recomendada de pembrolizumab, administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos, es de 200 mg cada 3 semanas o de 400 mg cada 6, hasta un máximo de 35 o 17 ciclos, respectivamente. La selección de las pacientes se hará en función de la expresión de PD-L1 en tumor, utilizando como umbral de positividad un CPS  $\geq 1$ .

Pembrolizumab está aprobado por la EMA y por la FDA en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab, en paciente con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico. Esta indicación presenta un rango de beneficio clínico ESMO-MCBS v1.1 score 4, basándose en los resultados del estudio Keynote-826.

## 3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Junio de 2023

## 4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix (CC) es el cuarto tumor más frecuente en mujeres en el mundo. De acuerdo con el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), “Las Cifras del Cáncer en España 2023”, en nuestro país se estima que 2.326 nuevos casos serán diagnosticados el año 2023. La puesta en marcha de los programas de prevención, como la vacunación contra el virus del papiloma humano y los programas de cribado, han condicionado un descenso en la incidencia de CC, así como un diagnóstico en estadios más

tempranos, con un mejor pronóstico y mayores tasas de curación. Sin embargo, más del 80% de las pacientes con CC son diagnosticadas en países en los países en vías de desarrollo, donde la mortalidad es muy superior, representando una de las principales causa de muerte por cáncer en mujeres.

La mayoría de los tumores se localizan en la unión entre el exocérvix y el endocérvix, siendo el carcinoma epidermoide el subtipo histológico más frecuente (70-80%), seguido del adenocarcinoma (25%). Entre el 40-50% de las pacientes se diagnostican en estadios iniciales y el principal factor pronóstico es el estadio. En las pacientes con estadios iniciales la SG a los 5 años supera el 90%, pero disminuye hasta el 50% en el estadio III, y hasta el 20% en el estadio IV.

El abordaje que requiere el tratamiento del CC es multidisciplinar, siendo importante que la decisión terapéutica sea tomada de manera consensuada en un comité de tumores. Las opciones de tratamiento para el CC incluyen cirugía y/o radioterapia y/o quimioterapia. En los estadios iniciales el tratamiento preferente como primera opción es la cirugía y la vía de abordaje de elección es la laparotomía. Tras la cirugía, se valorará la necesidad de administrar tratamiento adyuvante en función del tamaño tumoral, la ILV, la infiltración estromal, la afectación ganglionar, la infiltración parametrial y la presencia márgenes quirúrgicos afectos. En los estadios localmente avanzados la radioquimioterapia concomitante seguida de braquiterapia es el tratamiento de elección. El esquema más utilizado incluye cisplatino semanal a 40 mg/m<sup>2</sup>/semana durante el tratamiento de radioterapia externa (5-6 semanas).

Entre un 10-15% de las pacientes diagnosticadas de un CC tienen una enfermedad diseminada al diagnóstico. Además, el riesgo de recidiva de las pacientes con un tumor localmente avanzado es muy elevado, hasta de un 70%. En el CC diseminado el tratamiento sistémico constituye la principal opción terapéutica, aunque en casos seleccionado con enfermedad localizada u oligometastásica podrían ser subsidiarios de intentar un tratamiento radical, seguido o no de tratamiento sistémico. El tratamiento estándar de quimioterapia en primera línea, se basa en la combinación de cisplatino y paclitaxel más bevacizumab, en aquellas pacientes que no presenten contraindicaciones. En pacientes que han recibido cisplatino previamente, o con que no sean candidata a cisplatino, se puede valorar la combinación de carboplatino y paclitaxel (más bevacizumab). En pacientes que progresan después de una primera línea de tratamiento la FDA ha aprobado recientemente el tratamiento con tisotumab vedotin. En Europa, a la espera de los resultados del ensayo clínico fase III que evalúa la efectividad de tisotumab vedotin, no existe una opción de quimioterapia estándar en segunda línea. Se han evaluado fármacos como la vinorelbina, topotecán, gemcitabina o nabpaclitaxel, entre otros. Sin embargo, las tasas de respuesta son bajas y la duración de las respuestas es corta.

La indicación que revisa este informe es la de pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab basada en los resultados del estudio Keynote-826 en pacientes con CC persistente, recurrente o metastásico.

## 5. EFICACIA

La eficacia de añadir pembrolizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel más cisplatino o carboplatino), con o sin bevacizumab para el tratamiento del CC persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ , fue evaluada en el ensayo clínico fase III Keynote-826. Se trata de un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron mujeres adultas con CC epidermoide, adenoescamoso o adenocarcinoma que no habían sido tratadas previamente con quimioterapia sistémica. Se permitió la inclusión de pacientes que habían recibido radioterapia, con o sin quimioterapia concomitante.

Un total de 617 pacientes fueron aleatorizadas a recibir quimioterapia (con carboplatino o cisplatino más paclitaxel) más pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o placebo. El tratamiento con bevacizumab era opcional y podía ser añadido a criterio del investigador. Se realizó una estratificación según la presentación de enfermedad metastásica al diagnóstico, la utilización de bevacizumab y la expresión de PD-L1 utilizando el CPS ( $< 1$  versus 1 a 10 versus  $\geq 10$ ). Los dos objetivos primarios fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador mediante criterios RECIST 1.1 analizados secuencialmente en pacientes con un CPS de PD-L1  $\geq 1$ , en la población por intención de tratar y en pacientes con CPS de PD-L1  $\geq 10$ . Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta y la duración de la respuesta evaluada por el investigador, la SLP evaluada por revisión central independiente y la calidad de vida según la escala EORTC QLQ-C30.

De las 617 pacientes incluidas en el estudio, 548 (88,8%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un CPS  $\geq 1$  y 317 (51,4%)  $\geq 10$ . Las características basales de las 548 pacientes con tumores con expresión de PD-L1 con un CPS  $\geq 1$  fueron las siguientes: mediana de edad de 51 años (rango: 22 a 82), con un 56,2% y un 43,4% con un ECOG 0 y 1, respectivamente. La distribución de las pacientes en función del estadio al diagnóstico fue la siguiente: 18,8% en estadio I, 29,4% II, 2,2% estadio III, 2% IIIA, 14,2% IIIB, 1,6% IVA y 31,8% IVB. El 74,5% presentaba un carcinoma epidermoide, el 20,6% adenocarcinoma, el 4,6% histología adenoescamosa y el 0,4% otras histologías. El 21% de las mujeres presentaban metástasis al inicio, el 59,5% enfermedad persistente o recurrente con metástasis a distancia y el 19,5% enfermedad persistente o recurrente sin metástasis a distancia. En cuanto al tratamiento previo que habían recibido las pacientes, un 39,2% habían recibido solo quimiorradioterapia previa, el 16,6% cirugía y quimiorradioterapia, el 8,9% únicamente radioterapia y el 7,1% solo cirugía, mientras que el 21% no había recibido tratamiento previo.

De acuerdo al último corte de datos del 3 de octubre de 2022, al igual que en el primer análisis, se demostró un beneficio mantenido en SLP y en SG con diferencias estadísticamente significativas. En la población de pacientes con un CPS de PD-L1  $\geq 1$  la mediana de SLP en pacientes en las que se incorporaba pembrolizumab era de 10.5 meses en comparación con los 8.2 meses en aquellas que únicamente recibían tratamiento con

quimioterapia con o sin bevacizumab [HR 0,58 (IC95% (0,47-0,71),  $p < 0,0001$ )] . La mediana de SG fue de 26.4 en el grupo de pembrolizumab versus 16,8 meses en el grupo de placebo [HR 0,61 (IC95% (0,49-0,74),  $p < 0,0001$ )] con un 56% y un 73,1% de los eventos producidos, respectivamente. El porcentaje de pacientes que no habían fallecido a los 24 meses fue del 53.5% en el brazo de pembrolizumab y de 39.4% en el grupo control.

En el análisis por subgrupos de la supervivencia global se objetivó un beneficio para aquellas pacientes que habían recibido pembrolizumab con independencia del ECOG (0 y 1), el uso o no de bevacizumab y en tumores con un CPS de PD-L1  $\geq 1$  y  $\geq 10$ . En las pacientes con una edad  $\geq 65$  años, con enfermedad metastásica al diagnóstico o un con PDL1  $< 1$  no se vió un incremento de la efectividad en este análisis. No obstante, se trata de un análisis por subgrupos, por lo que la interpretación del mismo debería realizarse con cautela.

En cuanto los objetivos secundarios de tasa de respuestas y la mediana de duración de la respuesta en pacientes con un CPS de PD-L1  $\geq 1$  que recibían pembrolizumab y en las pacientes placebo fue del 68.5% y del 50.9%, y de 19.2 y 10.4 meses, respectivamente. En relación a la calidad de vida la adición de pembrolizumab a la quimioterapia con o sin bevacizumab no afectó negativamente a la misma.

## **6. SEGURIDAD**

El perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia con/sin bevacizumab comparado con el grupo de pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con/sin bevacizumab en el tratamiento del CC con enfermedad persistente, recurrente o metastásica, se basa en los datos de las pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio KEYNOTE-826.

A fecha de corte de datos del 3 de octubre de 2022, 616 de los 617 pacientes aleatorizados (307 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 309 en el grupo de placebo) recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado. Más de la mitad de las pacientes recibieron bevacizumab, 196 (63,8%) en el grupo de pembrolizumab y 193 (62,5%) en el grupo de placebo. La mediana de exposición en las pacientes que recibieron bevacizumab fue de 13 y de 11 meses, respectivamente. El porcentaje de efectos adversos de cualquier grado fue similar en ambos grupos, 99.3 y 99.4%, respectivamente, al igual que los efectos adversos relacionados con el tratamiento, el 97.1%. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento de grado  $\geq 3$  fueron del 69.1% en el grupo de pembrolizumab y de 65% en el grupo de placebo, lo cual llevó a la discontinuación de alguno de los tratamientos en el 33,2% y en el 24,9%. Los efectos adversos más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron los siguientes: anemia, náuseas, astenia, diarrea, estreñimiento, artralgias, vómitos, neuropatía periférica, hipertensión arterial, anorexia y trombocitopenia.

Los efectos de especial interés fueron más frecuentes en el grupo de pembrolizumab en comparación con el control, 34,5% versus 16,5%, así como la discontinuación de algunos de los tratamientos, 6,5% versus 0,3%. Los efectos adversos de especial interés más frecuentes (> 1%) fueron: hipotiroidismo (19,2% versus 3,2%), hipertiroidismo (8,5% versus 3,2%), colitis (5,2% versus 1,6%), reacciones cutáneas severas (4,6% versus 0,3%), tiroiditis (3,6% versus 0,3%), neumonitis (2,3% versus 0,3%), hepatitis (1,6% versus 0,3%), insuficiencia suprarrenal (1,3% versus 0,3%) y pancreatitis (1,3% versus 0%)

Las muertes por efectos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento (5,2% grupo de pembrolizumab vs 4,9% en el grupo de placebo, de los cuales 0,7 versus 1,3%, respectivamente, fueron efectos adversos relacionados con el tratamiento).

El perfil de EA observado en el estudio Keynote-826 fue consistente con el perfil de seguridad conocido de pembrolizumab, quimioterapia y bevacizumab. No surgieron nuevas alertas de seguridad.

## **7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO**

Se ha aplicado para la valoración la escala de magnitud del beneficio clínico de la ESMO versión 1.1 (ESMO-MCBS v1.1). De acuerdo con la escala la calificación para pembrolizumab en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab la calificación es de 4.

## **8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN**

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab, en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico que expresen PD-L1 con un CPS  $\geq 1$  ha demostrado una eficacia superior al tratamiento estándar (quimioterapia con o sin bevacizumab). De acuerdo al último corte de datos del 3 de octubre de 2022 se demostró que el beneficio en SLP y en SG se mantenía con diferencias estadísticamente significativas en esta población. La mediana de SLP en pacientes en las que se incorporaba pembrolizumab era de 10.5 meses, en comparación con los 8.2 meses en aquellas que únicamente recibían tratamiento con quimioterapia con o sin bevacizumab. La SG a los 24 meses fue del 53.5% en el brazo de pembrolizumab y de 39.4% en el grupo control.

El estudio Keynote-826 no permite evaluar el beneficio de añadir el tratamiento con bevacizumab, ya que no fue diseñado para comparar los brazos de tratamiento en función de la utilización de bevacizumab.

El beneficio en eficacia de la combinación pembrolizumab con quimioterapia con o sin bevacizumab está acompañado de un peor perfil de seguridad y tolerabilidad, particularmente en lo que se refiere efectos adversos grado 3-5. No obstante, no se han identificado nuevas alertas de seguridad. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo de pacientes que recibió pembro más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: alopecia, anemia, náuseas y

vómitos, diarrea, fatiga, hipertensión, artralgias, estreñimiento y neuropatía periférica; así como los efectos adversos de especial interés relacionados con la inmunoterapia: neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopatías y reacciones cutáneas.

Como conclusión de la evaluación SEOM nuestro sistema nacional debería de cubrir la financiación del tratamiento con pembrolizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o carboplatino) con o sin bevacizumab para las pacientes con CC persistente, recurrente o metastásico como nueva opción estandar de primera línea para todas las pacientes que expresen PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ .

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Chung H, Delord J-P, Perets R, et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Gynecol Oncol.* 2021;162:S27
- 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. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429. PMID: 37127326; PMCID: PMC10176411.
- Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Nov 11;385(20):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534429.
- ESMO-MCBS Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-306-1>
- Informe Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: [https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
- 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
- Monk BJ, Tewari KS, Dubot C, et al. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Apr;24(4):392-402. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00052-9. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36878237.

## **10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Honoraria or consultation fees: PharmaMar and GSK

Participation in a company sponsored speaker's bureau: Roche, AstraZeneca, MSD, Clovis and GSK.

Travel/accommodation/expenses: Roche, MSD, GSK, Astra Zeneca and PharmaMar.