

1.TÍTULO: Informe de evaluación SEOM de Tisotumab vedotina (Tivdak) 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 previo.

2.RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Tisotumab vedotina (Tivdak) es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra el factor tisular (FT), indicado en monoterapia para pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico que han progresado durante o después de un tratamiento sistémico.

La dosis recomendada es 2,0 mg/kg (hasta un máximo de 200 mg en pacientes con un peso \geq 100 kg) administrada por vía intravenosa una vez cada 3 semanas en el trascurso de 30 min (ciclo de 21 días) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

No se requiere biomarcador predictivo para la selección de pacientes, dado que el beneficio se ha observado independientemente del estado del FT.

El 20 de septiembre de 2021 la FDA concedió la aprobación acelerada y el 29 de abril de 2024 aprobación completa de Tisotumab vedotina (Tivdak) en monoterapia, indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o tras quimioterapia¹.

El 28 de marzo de 2025, se emitió la Decisión de la Comisión Europea (EMA) por la que se concedió la autorización de comercialización de Tisotumab vedotina (Tivdak) en monoterapia que está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento sistémico².

En la escala ESMO Magnitud de beneficio clínico (ESMO-MCBS v2.0) se le ha asignado una puntuación de 3³.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Enero de 2026

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CC) o cérvix es un problema de salud pública global que se asocia con la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH), siendo los genotipos 16 y 18 responsables de aproximadamente del 70% de los casos. Es la cuarta neoplasia más común entre las mujeres a nivel mundial, con aproximadamente 661.021 casos nuevos y 348.189 muertes estimadas en 2022. Alrededor del 80-90% de estos diagnósticos y fallecimientos ocurren en países de ingresos bajos y medios⁴

En España, a pesar de los avances en prevención primaria con la vacunación y secundaria con los programas de cribado poblacional, el CC continúa siendo el cuarto tumor más frecuente en mujeres de 15 a 44 años, estimándose 2.307 nuevos casos en 2025 y aproximadamente 746 muertes anuales junto con una prevalencia estimada en 2020 de 39.758 casos⁵.

El cáncer de cérvix recurrente o metastásico (CC r/m) presenta un pronóstico desfavorable, con una probabilidad de supervivencia global (SG) a 5 años inferior al 19% en pacientes con enfermedad a distancia. A pesar de los avances en primera línea con la incorporación de la inmunoterapia (IO), a la recaída sigue siendo una enfermedad letal. El ensayo fase 3 KEYNOTE-826⁶ demostró que añadir pembrolizumab a quimioterapia ± bevacizumab mejora significativamente la SLP (10,4 vs 8,2 meses; HR 0,62; IC del 95%: 0,50–0,77 $p < 0,001$) y la SG (28,6 vs 16,5 meses; HR 0,60 IC del 95%: 0,49–0,74). Estos resultados establecieron el pembrolizumab en combinación con doblete de platino ± bevacizumab como nuevo estándar de primera línea en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 , motivaron su aprobación regulatoria (EMA, abril 2022) e inclusión en guías clínicas nacionales e internacionales^{7,8,9}.

En la actualidad, no existe un estándar terapéutico establecido en segunda línea y posteriores para el CCr/m. Las opciones disponibles son muy limitadas y ofrecen un beneficio clínico modesto.

La monoterapia con cemiplimab demostró superioridad en SG frente a quimioterapia en monoterapia (mediana 11,7 vs. 8,5 meses; HR, 0,65; IC 95 %, 0,54-0,79; $p < 0,001$) con beneficio independiente del estado PD-L1. Sin embargo, el ensayo EMPOWER-Cervical 1¹⁰ excluyó a pacientes previamente expuestas a inhibidores de PD-1/PD-L1, lo que restringe su aplicabilidad en la práctica clínica actual, dado que la gran mayoría de las pacientes reciben inmunoterapia en primera línea.

Por tanto, la única alternativa disponible es la quimioterapia en monoterapia (gemcitabina, irinotecán, topotecán, vinorelbina o pemetrexed), que alcanza tasas de respuesta objetiva (TRO) del 10-15 % y una mediana de SG ≤ 9 meses, sin que ninguna haya demostrado superioridad en supervivencia global⁷

En consecuencia, existe una clara necesidad terapéutica no cubierta en esta línea de tratamiento.

En este contexto, se diseña el estudio fase 3 innovaTV 301, que compara el tratamiento con quimioterapia elegida por el investigador frente a la monoterapia con tisotumab vedotina (TV).

Tisotumab vedotina (Tivdak) es el primer conjugado anticuerpo-fármaco de su clase compuesto por un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el factor tisular (FT) unido de forma covalente a una carga citotóxica (la toxina auristatina MMAE) mediante un enlazador escindible por proteasas. El FT está sobreexpresado en varios tumores sólidos, incluido el cáncer de cérvix. Tras la

unión de tisetumab vedotina a las células que expresan FT, el complejo es internalizado y la MMAE se libera dentro de la célula tumoral, ocasionando interrupción de los microtúbulos, arresto del ciclo celular y muerte. La citotoxicidad directa en células que expresan FT, la citotoxicidad por proximidad, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y/o la muerte celular inmunogénica con TV se han demostrado *in vitro*^{2,12}.

5. EFICACIA

El tratamiento con tisetumab vedotina en CCr/m en progresión a quimioterapia basada en platino se ha evaluado en el ensayo fase 3 innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057. Es un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto que compara la monoterapia con tisetumab vedotina frente a quimioterapia en monoterapia a elección del investigador (gemcitabina, irinotecán, topotecán, vinorelbina o pemetrexed) en pacientes con CCr/m recurrente o metastásico que habían recibido uno o dos tratamientos sistémicos previos¹¹.

Se incluyeron pacientes con histología escamosa, adenocarcinoma o adenoescamosa; una puntuación del estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 o 1; enfermedad medible según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1 evaluado por el investigador; y una esperanza de vida de al menos 3 meses. También se requería que las pacientes hubieran experimentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo con el doblete estándar de quimioterapia sistémica —definido como paclitaxel más cisplatino, carboplatino o topotecán— junto con bevacizumab y un agente anti-PD-1 o anti-PD-L1, si ambos agentes biológicos estaban disponibles y la paciente era candidata a recibirlos (obligatorio a partir de la enmienda 3 del protocolo, 6 de abril de 2022). El número de líneas previas permitidas eran 1 o 2 (no se contabilizaban tratamientos adyuvantes, neoadyuvantes ni concomitantes con radioterapia).

Se excluyeron pacientes con otras histologías primarias (neuroendocrina, linfóide o sarcomatoide), enfermedad ocular superficial activa clínicamente significativa, neuropatía periférica grado ≥ 2 , trastornos o riesgos de sangrado clínicamente significativos o riesgos cardiovasculares significativos^{2,11}.

Un total de 502 pacientes fueron aleatorizadas en una proporción 1:1 a recibir tisetumab vedotina 2mg/kg vía IV (N=253) el día 1 de cada ciclo de 3 semanas o una de las siguientes quimioterapias (QT) (N=249, de las cuales 239 pacientes recibieron tratamiento), según la decisión del investigador antes de la aleatorización:

- Topotecán: 1 o 1,25 mg/m² vía intravenosa los días 1 al 5, cada 21 días (n=19).
- Vinorelbina: 30 mg/m² vía intravenosa los días 1 y 8, cada 21 días (n=17).

- Gemcitabina: 1000 mg/m² vía intravenosa los días 1 y 8, cada 21 días (n=109).
- Irinotecán: 100 o 125 mg/m² vía intravenosa semanalmente durante 28 días, cada 42 días (n=14).
- Pemetrexed: 500 mg/m² vía intravenosa el día 1, cada 21 días (n=80).

La aleatorización se estratificó según el estado funcional ECOG (0 vs. 1), el uso previo de bevacizumab (sí vs no), la región geográfica (Estados Unidos, Europa, Asia u otras) y el uso previo de un agente anti-PD-1 o anti-PD-L1 (sí vs no).

Se aleatorizaron 502 pacientes (Tabla 1) La mediana de edad fue de 50 años (rango: 26–80). Presentaban ECOG 0 o 1 el 54,4% y 45,6% de las pacientes respectivamente. En función de la histología, el 63,1% eran carcinoma de células escamosas, el 31,9% adenocarcinoma y el 5% carcinoma adenoescamoso. La mayoría presentaba metástasis extrapélvicas (89,8%). El 61,4% y el 38,4% de las pacientes había recibido una o dos líneas de tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica o recurrente, respectivamente. El 63,9% de los pacientes había recibido previamente bevacizumab y el 27,5% había recibido previamente un agente anti-PD-1. No se permitió el cruce de pacientes entre los brazos a la progresión. El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad, muerte, retirada del consentimiento o la aparición de toxicidad inaceptable.

La evaluación de la respuesta tumoral se realizó cada 6 semanas durante las primeras 30 semanas y, posteriormente, cada 12 semanas¹¹.

El estudio no requirió la selección de pacientes basándose en un biomarcador. Tisotumab vedotina está dirigido contra el FT. En un análisis exploratorio de las muestras de biopsia evaluables (404/502 pacientes), el 93,3% de los tumores fueron positivos para la expresión de FT en la membrana sin haber una asociación estadísticamente significativa entre la expresión de FT y la mejor respuesta confirmada^{2,11}.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global (SG) y como objetivos secundarios clave, supervivencia libre de progresión (SLP), tasa objetiva de respuesta (TRO) evaluadas por el investigador utilizando los criterios RECIST v1.1. Otros objetivos secundarios incluyeron el tiempo hasta la respuesta (THR), la duración de la respuesta (DDR), la seguridad, y los resultados reportados por las pacientes (PROs/CVRS)¹¹.

Tabla 1. Principales características de la población incluida en el estudio innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057 (Vergote I et al. N Engl J Med. 2024)¹¹

Table 1. Baseline Demographic and Disease Characteristics of the Patients.*

| Characteristic | Tisotumab Vedotin (N = 253) | Chemotherapy† (N = 249) | All Patients (N = 502) |
|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Median age (range) — yr | 51 (26–80) | 50 (27–78) | 50 (26–80) |
| Baseline ECOG performance-status score — no. (%)‡ | | | |
| 0 | 137 (54.2) | 136 (54.6) | 273 (54.4) |
| 1 | 116 (45.8) | 113 (45.4) | 229 (45.6) |
| Geographic region — no. (%) | | | |
| United States | 16 (6.3) | 14 (5.6) | 30 (6.0) |
| Europe | 106 (41.9) | 104 (41.8) | 210 (41.8) |
| Asia | 85 (33.6) | 88 (35.3) | 173 (34.5) |
| Other | 46 (18.2) | 43 (17.3) | 89 (17.7) |
| No. of previous lines of systemic therapy for recurrent or metastatic disease — no. of patients (%) | | | |
| 1 | 159 (62.8) | 149 (59.8) | 308 (61.4) |
| 2 | 93 (36.8) | 100 (40.2) | 193 (38.4) |
| Unknown | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Previous systemic therapy or radiation for cervical cancer — no. (%) | 253 (100) | 249 (100) | 502 (100) |
| Previous receipt of bevacizumab — no. (%) | 164 (64.8) | 157 (63.1) | 321 (63.9) |
| Previous receipt of anti-PD-1 or anti-PD-L1 agent — no. (%) | 71 (28.1) | 67 (26.9) | 138 (27.5) |
| Race or ethnic group — no. (%)§ | | | |
| White | 122 (48.2) | 122 (49.0) | 244 (48.6) |
| Asian | 90 (35.6) | 90 (36.1) | 180 (35.9) |
| American Indian or Alaska Native | 7 (2.8) | 7 (2.8) | 14 (2.8) |
| Black | 4 (1.6) | 6 (2.4) | 10 (2.0) |
| Other | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Not reported | 19 (7.5) | 17 (6.8) | 36 (7.2) |
| Unknown | 8 (3.2) | 6 (2.4) | 14 (2.8) |
| Disease status at trial entry — no. (%) | | | |
| Pelvic recurrent only | 27 (10.7) | 24 (9.6) | 51 (10.2) |
| Extrapelvic metastatic | 226 (89.3) | 225 (90.4) | 451 (89.8) |
| Histologic feature — no. (%) | | | |
| Squamous-cell carcinoma | 160 (63.2) | 157 (63.1) | 317 (63.1) |
| Adenocarcinoma | 85 (33.6) | 75 (30.1) | 160 (31.9) |
| Adenosquamous carcinoma | 8 (3.2) | 17 (6.8) | 25 (5.0) |
| Evaluable biopsy sample — no. (%)¶ | 210 (83.0) | 194 (77.9) | 404 (80.5) |
| Positive membrane tissue factor expression — no./total no. (%) | 194/210 (92.4) | 183/194 (94.3) | 377/404 (93.3) |

* PD-1 denotes programmed cell death protein 1, and PD-L1 programmed cell death ligand 1.

† Patients in this group received the investigator's choice of chemotherapy: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher scores indicating greater disability.

§ Race or ethnic group was reported by the patients. The race and ethnic categories presented are those that are included in the U.S. Census Bureau categories, along with an additional "Other" category.

¶ Data were not available for some patients owing to inadequate tissue quality or quantity.

|| Tissue factor expression is defined as a membrane tissue factor expression of 1% or more.

RESULTADOS

El análisis principal demostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante para tisotumab vedotina en las tres variables principales preespecificadas en comparación con la quimioterapia SG, SLP, TRO (Tabla 2, Figura 1 y 2)

Objetivo principal: Con una mediana de la duración del seguimiento de 10,8 meses la mediana de SG fue significativamente superior para Tisotumab vedotina (11,5 meses) vs. QT (9,5 meses), con una reducción del 30% en el riesgo de muerte frente a QT (hazard ratio [HR] = 0,70; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,54-0,89; p= 0,004). La probabilidad de SG al año fue del 48,7% con TV, frente al 35,3% con QT. (Figura 1).

Principales objetivos secundarios:

- La mediana de SLP evaluada por investigador demostró una mejora estadísticamente significativa de 1,3 meses (4,2 meses vs. 2,9 meses) a favor del tisotumab vedotina con una reducción del 33% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte frente a QT (HR = 0,67; IC 95%: 0,54-0,82; p<0,001).(Figura 2)
- La TRO evaluada por el investigador fue significativamente superior con tisotumab vedotina (17,8% [IC 95%: 13,3-23,1]) frente a QT (5,2% [IC 95%: 2,8-8,8]). Esto se traduce en una probabilidad de respuesta 3 veces superior a la obtenida con QT (odds ratio [OR]= 4,0; IC 95%: 2,1-7,6; p<0,001). Además, el 2,4% de las pacientes del grupo de tisotumab vedotina presentó una RC, en comparación con el 0% en el grupo de QT, y el 15,4% de las pacientes presentó una RP, en comparación con el 5,2% en el grupo de QT. Solo el 18% de las pacientes experimentó progresión de la enfermedad (PE), en comparación con el 30% de las pacientes tratadas con QT¹¹.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo ad-hoc de la SG, de carácter exploratorio, no previsto en el protocolo, a solicitud de la EMA con fecha de corte del 16 de enero de 2024 (6 meses adicionales de seguimiento) confirmando que el beneficio de SG con tisotumab vedotina se mantiene con un seguimiento más prolongado (EPAR, 2025)¹².

| Variable de eficacia | Tisotumab vedotina N = 253 | Quimioterapia N = 249 |
|--|-------------------------------|--------------------------|
| Supervivencia global | | |
| Número (%) de pacientes con acontecimientos | 123 (48,6) | 140 (56,2) |
| Mediana en meses (IC del 95 %) | 11,5 (9,8; 14,9) | 9,5 (7,9; 10,7) |
| Hazard ratio (IC del 95 %) | 0,70 (0,54; 0,89) | |
| Valor de <i>p</i> bilateral | 0,0038 ¹ | |
| Supervivencia libre de progresión² | | |
| Número (%) de pacientes con acontecimientos | 198 (78,3) | 194 (77,9) |
| Mediana en meses (IC del 95 %) | 4,2 (4,0; 4,4) | 2,9 (2,6; 3,1) |
| Hazard ratio (IC del 95 %) | 0,67 (0,54; 0,82) | |
| Valor de <i>p</i> bilateral | <0,0001 ³ | |
| Tasa de respuesta objetiva confirmada (RC + RP)² | | |
| TRO (%) (IC del 95 %) | 17,8 (13,3; 23,1) | 5,2 (2,8; 8,8) |
| Duración de la respuesta⁴ | | |
| Mediana en meses (IC del 95 %) | 5,3 (4,2; 8,3) | 5,7 (2,8; NA) |

IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa; NA: no alcanzada; TRO: tasa de respuesta objetiva; RP: respuesta parcial.

¹El umbral de significación estadística es 0,0226 (bilateral).

²Evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1.

³El umbral de significación estadística es 0,0453 (bilateral).

⁴Basada en pacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa o respuesta parcial confirmadas (n = 45 para tisotumab vedotina, n = 13 para quimioterapia).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo principal de SG del estudio innovaTV 301/ /ENGOT-cx12/GOG-3057 (Vergote I et al. N Engl J Med. 2024) ¹¹

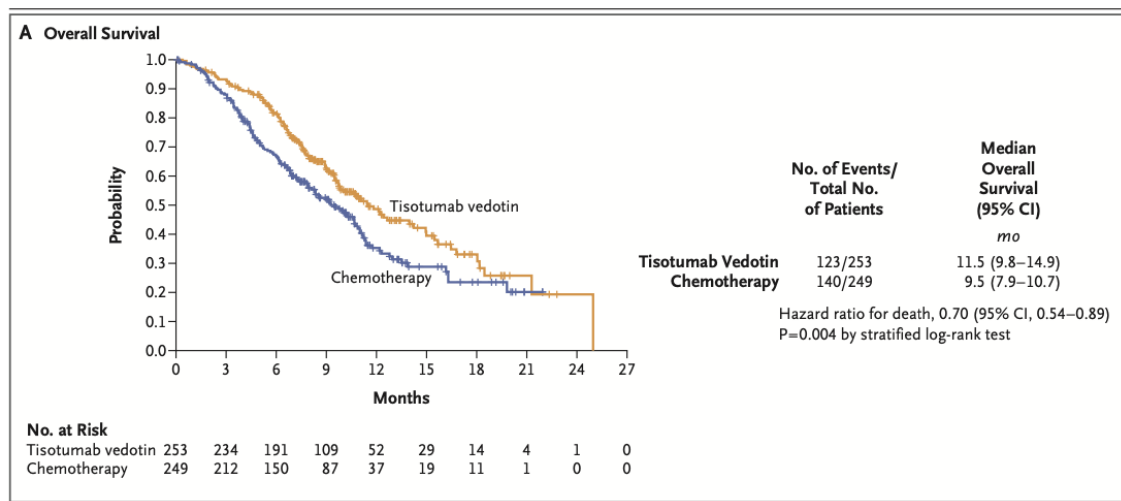
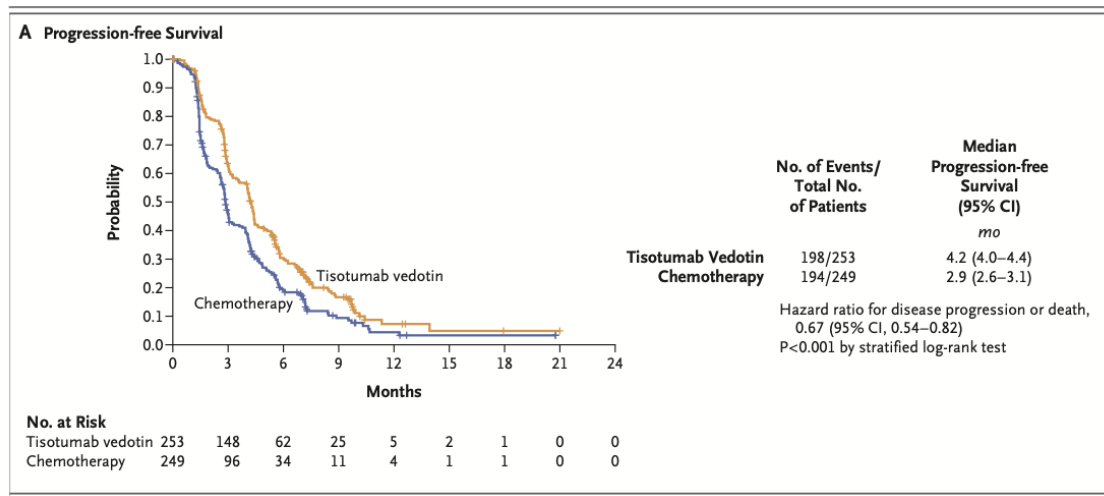


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo secundario de SLP del estudio innovaTV 301/ /ENGOT-cx12/GOG-3057 (Vergote I et al. N Engl J Med. 2024) ¹¹



ANÁLISIS POR SUBGRUPOS

Los beneficios en SG y SLP observados con tisotumab vedotina frente a la QT fueron, en general, coherentes y consistentes en todos los subgrupos preespecificados (Figura 3 y 4) El beneficio se mantuvo en subgrupos clave, incluyendo a las pacientes con o sin exposición previa a la terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1, con o sin tratamiento previo con bevacizumab e independientemente de la expresión de FT.

Figura 3. Forest Plot Análisis de subgrupo preespecificado de SG del estudio innovaTV 301/ /ENGOT-cx12/GOG-3057 (Vergote I et al. N Engl J Med. 2024) ¹¹

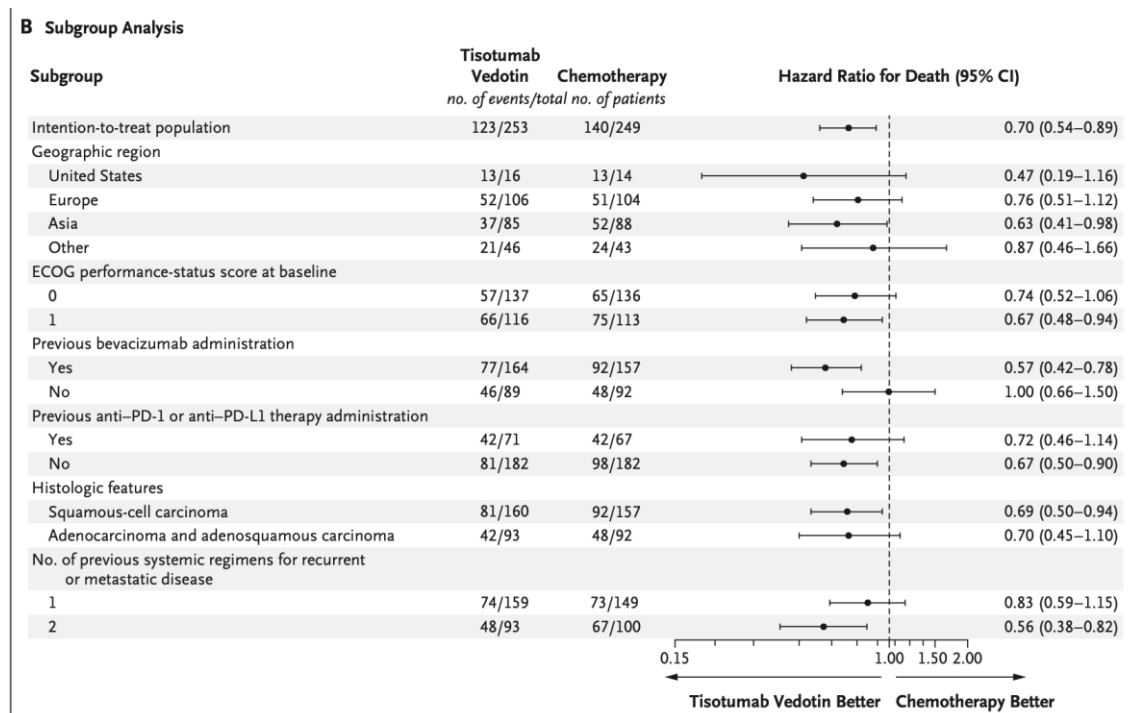
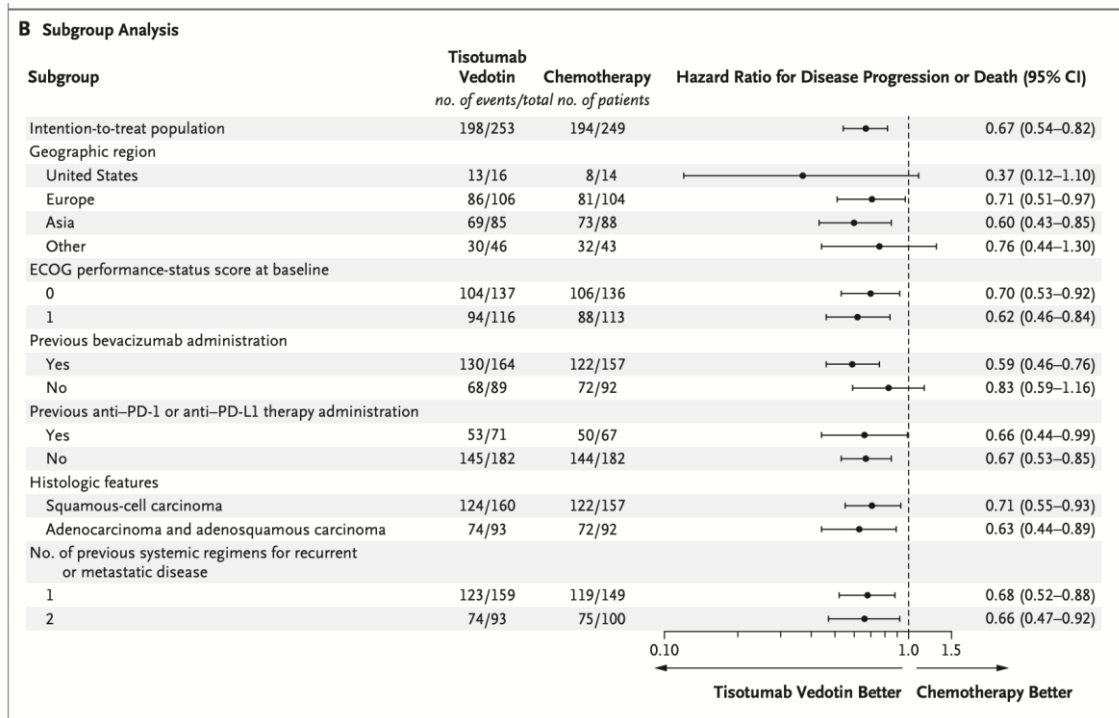


Figura 4. Forest Plot Análisis de subgrupo preespecificado de SLP del estudio innovaTV 301/ /ENGOT-cx12/GOG-3057 (Vergote I et al. N Engl J Med. 2024) ¹¹



RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA

La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se midió utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30, QLQ-CX24 y EQ-5D-5L. El tratamiento con tisotumab vedotina permitió que la CVRS se mantuviera estable desde el inicio hasta el ciclo 5 (cambio medio estimado: $-1,1$) en la escala de estado de salud global/calidad de vida (GHS/QoL) del EORTC QLQ-C30, mientras que el grupo de QT mostró una tendencia al deterioro (cambio medio: $-5,0$). Además, un porcentaje mayor de pacientes en el brazo de tisotumab vedotina reportó una mejora clínicamente significativa (≥ 10 puntos) en el QLQ-C30 respecto a la QT (13,9% vs. 3,4%)^{2,11}. El tiempo hasta el deterioro clínicamente significativo en un análisis post-hoc fue más prolongado con tisotumab vedotina en la mayoría de los dominios clave del QLQ-C30 y QLQ.CX24 en comparación con la QT¹³.

La eficacia de tisotumab vedotina también está respaldada por estudios previos de fase 1/2:

- InnovaTV 204¹⁴ (Monoterapia, Fase 2): pacientes con CC r/m previamente tratadas, la monoterapia con tisotumab vedotina mostró una TRO confirmada del 24% (95% IC: 13%-37%) y una mediana de duración de respuesta de 8,3 meses. Estos resultados respaldaron su aprobación acelerada por la FDA el 20 de septiembre del 2021.

- **InnovaTV 205¹⁵** (Combinación, Fase 1b/2): Evaluó tisotumab vedotina en combinación con carboplatino o pembrolizumab en 1L y 2L/3L. Las combinaciones demostraron un perfil de seguridad manejable y una actividad antitumoral alentadora (TRO de 35,3% en 2L/3L con TV + pembrolizumab).

6.SEGURIDAD

El análisis de seguridad del tisotumab vedotina procede principalmente del análisis intermedio (corte de datos: 24 de julio de 2023) del estudio pivotal fase 3 innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057 que incluye las pacientes que habían recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio (N=250 grupo tisotumab vedotina y N=239 grupo QT). La evaluación general de la seguridad se basa en datos de 425 pacientes con cáncer de cuello uterino que recibieron al menos una dosis de 2 mg/kg de tisotumab vedotina¹².

La mediana de ciclos recibidos es de 5 (rango: 1–26) en el brazo de tisotumab vedotina frente a 4 ciclos (rango: 1–30) en el brazo de QT y la mediana de la exposición al tratamiento fue mayor en el grupo tisotumab vedotina (3,7 meses; rango: 0,4-8,9) en comparación al grupo QT (2,8 meses; rango: 0,1-20,9)^{2,11}.

Perfil General de Eventos Adversos (EA)

- **Incidencia total de EA:** Se reportó al menos un EA en el 98,4% de las pacientes con tisotumab vedotina y en el 99,2% con QT.
- **EA de Grado ≥ 3 :** La incidencia de EA de Grado ≥ 3 fue menor en el grupo de tisotumab vedotina (52,0%) en comparación con el grupo de QT (62,3%).
- **EA Graves:** Se produjeron EA graves en el 32,8% de las pacientes en el grupo de tisotumab vedotina frente al 39,3% en el grupo de QT.
- **EA Fatales:** Ocurrieron EA fatales en 4 pacientes (1,6%) en el grupo de tisotumab vedotina y en 5 pacientes (2,1%) en el grupo de QT. Dos de estos eventos fatales en el grupo de tisotumab vedotina se consideraron relacionados con el tratamiento.

Eventos Adversos Más Frecuentes

- Los EA más frecuentes con tisotumab vedotina (todos los grados, $\geq 10\%$ de pacientes) fueron: náuseas (33,2%), conjuntivitis (31,2%), neuropatía sensorial periférica (28,4%), epistaxis (26,0%), estreñimiento (24,8%), alopecia (24,4%), disminución del apetito (23,6%), anemia (23,2%), diarrea (21,6%), vómitos (17,6%), astenia (16,0%) y queratitis (15,6%).
- En el grupo de quimioterapia, los EA comunes fueron anemia (52,3%), náuseas (40,2%), neutropenia (22,6%), astenia (~16%), disminución del apetito (~18%), mientras que eventos como conjuntivitis o epistaxis fueron muy raros (<3%)^{2,11}.
- En el brazo de TV, los efectos adversos grado 3 o superior más frecuentes fueron la anemia (8,4%), las infecciones del tracto urinario (4,4%), el dolor abdominal (4%) y neutropenia (3,6%); mientras que,

en el brazo de la quimioterapia, los efectos adversos más frecuentes de grado ≥ 3 fueron la anemia (27,6%), la neutropenia (13,4%) y las infecciones del tracto urinario (7,1%)¹¹.

Tabla 3. Efectos adversos relacionados con el tratamiento del estudio innovaTV 301/ /ENGOT-cx12/GOG-3057 (Vergote I et al. N Engl J Med. 2024) ¹¹

| Event, n (%) | Tisotumab Vedotin (N=250) | | Chemotherapy ^a (N=239) | |
|-------------------------------|------------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
| | Any grade | Grade ≥ 3 | Any Grade | Grade ≥ 3 |
| Any event | 219 (87.6) | 73 (29.2) | 204 (85.4) | 108 (45.2) |
| Conjunctivitis | 76 (30.4) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| Nausea | 73 (29.2) | 1 (0.4) | 86 (36.0) | 3 (1.3) |
| Peripheral sensory neuropathy | 67 (26.8) | 7 (2.8) | 5 (2.1) | 0 |
| Alopecia | 61 (24.4) | 0 | 7 (2.9) | 0 |
| Epistaxis | 57 (22.8) | 0 | 5 (2.1) | 0 |
| Decreased appetite | 45 (18.0) | 1 (0.4) | 24 (10.0) | 1 (0.4) |
| Diarrhea | 40 (16.0) | 4 (1.6) | 21 (8.8) | 3 (1.3) |
| Keratitis | 39 (15.6) | 5 (2.0) | 0 | 0 |
| Asthenia | 35 (14.0) | 4 (1.6) | 31 (13.0) | 3 (1.3) |
| Vomiting | 34 (13.6) | 3 (1.2) | 35 (14.6) | 0 |
| Dry eye | 33 (13.2) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| Anemia | 32 (12.8) | 9 (3.6) | 105 (43.9) | 52 (21.8) |
| Constipation | 29 (11.6) | 0 | 20 (8.4) | 0 |
| Fatigue | 28 (11.2) | 9 (3.6) | 30 (12.6) | 6 (2.5) |
| Pyrexia | 26 (10.4) | 0 | 20 (8.4) | 1 (0.4) |
| Neutropenia | 16 (6.4) | 9 (3.6) | 52 (21.8) | 31 (13.0) |

TRAE, treatment-related adverse event.

TRAEs that occurred in $\geq 10\%$ of patients in either the tisotumab vedotin or chemotherapy arm are reported in this table.

^aThe five investigator's choice chemotherapies were topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, and pemetrexed.

Modificaciones, interrupciones y discontinuación del tratamiento

- La mayoría de las pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad (70,0% tisotumab vedotina vs. 77,5% QT)
- La reducción de dosis fue necesaria en el 29,6% (74 pacientes) de las pacientes con tisotumab vedotina, frente al 24,7% (59 pacientes) con QT.
- La interrupción del tratamiento por EA fue 39,2% (98 pacientes) en el grupo de TV y 47,3% (113 pacientes) en el grupo de QT.
- Discontinuación permanente por toxicidad sucedió en 37 pacientes (14,8%) en el grupo de tisotumab vedotina debido a EA, a diferencia de 9 (3,8%) en el grupo de QT.
- Motivos principales de discontinuación en el brazo de tisotumab vedotina fueron principalmente los eventos oculares (5,6%) y la neuropatía periférica (5,6%).^{2,11}.

Efectos Adversos de especial interés (EAEI)

Los EAEI en el estudio innovaTV 301 fueron preespecificados e incluyeron eventos oculares, neuropatía periférica y eventos hemorrágicos. No se registraron EAEI de grado 5 ni eventos oculares o de neuropatía periférica de grado 4^{2,11}.

EAEI oculares

Los EA oculares se notificaron en el 55 % de las 425 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con tisotumab vedotina en estudios clínicos. Las EA oculares más frecuentes fueron conjuntivitis (32 %), ojo seco (17 %), queratitis (12 %) y blefaritis (5 %)^{11,12}.

En la población de seguridad del TV (n=250) en el estudio innovaTV 301 se notificaron EA oculares en 132 (52,8%) pacientes tratadas con TV. Sin embargo, la mayoría de los EA asociados a TV fueron de grado 1 y 2 (grado 1: 19,6%; grado 2: 29,2%) y solo 10 pacientes (4,0%) presentó EA de grado 3 en relación con queratitis y una catarata¹¹.

La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de reacción adversa ocular de cualquier grado fue de 1,2 meses (intervalo: 0 a 4,9). Casi todos los acontecimientos adversos oculares (93,9%) se resolvieron a grado 0 o 1 y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 0,59 meses (intervalo: 0 a 12,6).

Las reacciones adversas oculares motivaron la interrupción permanente del TV en 14 (5,6 %) pacientes, la interrupción temporal de la dosis en el 13 % de las pacientes y la reducción de la dosis en el 12 % de las pacientes.^{2,11}

Examen Oftalmológico^{2,12}

Siguiendo el protocolo innovaTV 301 para mitigar el riesgo de aparición de EA oculares graves, las pacientes tratadas con TV deben realizar un examen ocular por oftalmólogo antes de iniciar el tratamiento incluyendo agudeza visual y exploración con lámpara de hendidura. Además, antes de administrar cada perfusión, el médico tratante deberá realizar un examen ocular de la paciente y preguntarle por signos o síntomas oculares. Asimismo, si durante el tratamiento presenta nuevos signos o síntomas oculares, o estos empeoran, se debe derivar a un oftalmólogo.

Medidas preventivas recomendadas destinadas a proteger la superficie ocular y reducir el riesgo de EA oculares^{2,12}:

- Aplicación de colirios con corticosteroides únicamente en los momentos específicos indicados en el protocolo, comenzando el día previo a la perfusión y continuando hasta 72 horas después.
- Administración de un colirio vasoconstrictor justo antes de cada perfusión.
- Colocación de compresas frías sobre los ojos durante la infusión y hasta 30 minutos después.
- Uso de colirios lubricantes durante todo el tratamiento y hasta 30 días después de su finalización.
- Evitar el uso de lentes de contacto.

EAEI Hemorrágicos

Se encuentran relacionados con el mecanismo de acción del TV frente al FT, implicado en la cascada de coagulación sanguínea. Se notificaron en 105 (42,0%) pacientes en el brazo de TV. La mayoría consistió en epistaxis de grado 1 o 2 (39,6%). La incidencia de eventos hemorrágicos \geq G3 fue similar en ambos brazos (2,4% en TV vs. 2,9% en QT). Ninguna paciente discontinuó el tratamiento debido a eventos hemorrágicos^{2,11}.

EAEI Neuropatía Periférica

En el análisis ad-hoc con fecha de corte de datos¹⁶ de enero de 2024, 96 pacientes (38,4%) experimentaron neuropatía periférica en el brazo de TV la mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2 siendo de \geq G3 en 5,6% (14 pacientes) que requirieron discontinuación del tratamiento y el 10,4 % de las pacientes necesitaron una reducción de dosis. La mediana de tiempo de resolución fue de 1,12 meses y la mediana de tiempo de mejoría fue de 1,41 meses. Este perfil de toxicidad resulta coherente con el mecanismo de acción de TV, cuyo componente citotóxico, MMAE, interfiere con los microtúbulos, un efecto compartido con otros agentes como taxanos y compuestos de platino, ampliamente utilizados en el tratamiento del CC. En el estudio innovaTV 301, todas las pacientes habían recibido terapia sistémica previa, incluyendo taxanos (100%) y bevacizumab (65,2%). Además, se permitió la inclusión de pacientes con neuropatía periférica de grado 1 al inicio del estudio, siendo esta condición preexistente en el 33,2 % de las pacientes tratadas con tisotumab vedotina y en el 27,2% de las tratadas con QT^{2,11,12}.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Los resultados del estudio fase 3 innovaTV 301 proporcionan una evidencia sólida del beneficio clínico de tisotumab vedotina (Tivdak), basado en una mejora estadística y clínicamente relevante en supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva frente a quimioterapia estándar. Estos resultados se asocian a un perfil de seguridad manejable y sin deterioro de la calidad de vida.

El 20 de septiembre de 2021 la FDA concedió la aprobación acelerada y el 29 de abril de 2024 aprobación completa de Tisotumab vedotina (Tivdak) en monoterapia, indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o tras quimioterapia¹.

El 28 de marzo de 2025, se emitió la Decisión de la Comisión Europea (EMA) por la que se concedió la autorización de comercialización de Tisotumab vedotina (Tivdak) en monoterapia que está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento sistémico².

La valoración según la escala ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS v2.0) se basa en el formulario 2c, aplicable a contextos no curativos con SG como variable principal. De acuerdo con los resultados del estudio innovaTV 301 —que muestran una ganancia absoluta de 2 meses en SG (11,5 vs. 9,5 meses) y un HR de 0,70—, junto con un perfil de seguridad aceptable y sin impacto negativo en calidad de vida, TV obtiene una puntuación de 3, correspondiente a un beneficio clínico moderado³.

En conjunto, los beneficios de Tisotumab vedotina sobre la QT quedan demostrados en el estudio innovaTV 301 para las pacientes con cáncer de cérvix metastásico o recurrente que han progresado a tratamiento sistémico (2ª o 3ª línea) en un escenario de necesidad médica no cubierta con escasas alternativas terapéuticas.^{2,11,12}

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico sigue siendo una enfermedad potencialmente mortal con un pronóstico desfavorable, y la SG a 5 años es inferior al 19% en enfermedad a distancia. A pesar de los avances en el tratamiento de primera línea con la incorporación de la inmunoterapia, las opciones terapéuticas son limitadas para las pacientes que experimentan progresión a la segunda línea (o posteriores), por lo que los objetivos terapéuticos se centran en prolongar la supervivencia, controlar los síntomas y preservar o mejorar la calidad de vida de las pacientes⁸.

En este contexto, inicialmente se desarrolló un estudio fase II, innovaTV 204¹⁴, de un solo brazo que evaluó tisotumab vedotina en monoterapia en pacientes con CC r/m previamente tratadas. Demostró actividad y beneficio del TV con una TRO confirmada del 24% (IC 95%: 16–33) y una mediana de duración de

respuesta de 8,3 meses, lo que motivó la aprobación acelerada por parte de la FDA en septiembre de 2021, y sirvió de base para el diseño del ensayo confirmatorio Fase 3 (innovaTV 301).

El tisotumab vedotina (Tivdak), un conjugado anticuerpo fármaco dirigido frente al factor tisular, ha demostrado una eficacia significativamente superior a la quimioterapia elegida por el investigador como tratamiento de segunda o tercera línea en el ensayo pivotal aleatorizado, multicéntrico, innovaTV301¹¹.

Los principales beneficios documentados en el ensayo innovaTV 301¹¹ son:

- Supervivencia Global: Se logró una prolongación significativa de la SG con una mediana de 11,5 meses (IC 95%: 9,8–14,9) frente a 9,5 meses (IC 95%: 7,9–10,7) en el grupo de QT, lo que representa una reducción del 30% en el riesgo de muerte (HR: 0,70; p=0,004). La probabilidad de SG al año fue del 48,7% con TV, frente al 35,3% con QT. Las curvas de SG se separaron tempranamente y se mantuvieron separadas durante el seguimiento, indicando un beneficio de supervivencia sostenido y clínicamente relevante en una población con opciones terapéuticas limitadas.
- Supervivencia Libre de Progresión y Respuesta Tumoral: El tratamiento redujo el riesgo de progresión o muerte en un 33% (mSLP 4,2 meses vs. 2,9 meses; HR 0,67; p<0,001) y triplicó la Tasa de Respuesta Objetiva confirmada (17,8% vs. 5,2%; OR 4,0; P<0,001) mejorando el control de la enfermedad.
- Calidad de Vida: La CVRS se mantuvo estable en las pacientes tratadas con tisotumab vedotina a diferencia del grupo de QT que mostró una tendencia al deterioro. Además, un 13,9% de las pacientes con tisotumab vedotina reportaron mejoras clínicamente significativas en las puntuaciones de salud general del QLQ-C30, frente a solo el 3,4% con QT. El análisis *post-hoc*¹³ también sugirió que el tiempo hasta el deterioro clínicamente significativo fue más prolongado con tisotumab vedotina en la mayoría de los dominios clave en comparación con la QT.
- Perfil de seguridad manejable: La incidencia de eventos adversos de grado ≥ 3 fue menor con tisotumab vedotina (52,0%) que con QT (62,3%). Los eventos de especial interés (oculares, neuropatía periférica y hemorrágicos) fueron en su mayoría de Grado 1 o 2 y se manejaron con modificaciones de dosis y medidas profilácticas específicas.

Además, la inclusión de la quimioterapia a elección del investigador (topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed) como rama de control en el Fase 3 (innovaTV 301) se considera apropiada porque representaba la opción estándar de tratamiento disponible en la práctica clínica para pacientes con CC r/m que habían progresado a la terapia sistémica de 1L, en un contexto de escasas opciones terapéuticas establecidas. El estudio fue diseñado para demostrar superioridad en SG frente a este estándar.

El mecanismo de acción de TV se basa en dirigirse al FT, un receptor que se expresa en altos niveles en el CC. En el estudio innovaTV 301, la expresión de FT en la membrana ($\geq 1\%$) fue positiva en el 93,3% de las muestras tumorales evaluables. A pesar de la alta prevalencia de FT en los tumores, no se requiere la evaluación de este biomarcador para la selección de pacientes, ya que se observó beneficio clínico en un amplio rango de expresión de FT. Un análisis exploratorio indicó que no hubo una asociación estadísticamente significativa entre la expresión de FT y la mejor respuesta general^{2,11}. Por lo tanto, el FT constituye la diana terapéutica del fármaco, pero actualmente no tiene un impacto predictivo en la selección de pacientes en esta indicación.

Tisotumab vedotina aborda una necesidad médica no cubierta en la población con CC r/m tras tratamiento sistémico, especialmente en el panorama terapéutico actual, con la incorporación de la inmunoterapia a la 1^aL, las guías SEOM-GEICO⁷ y ESGO/ESTRO/ESP⁸ recomiendan el uso de QT basada en platino en combinación con pembrolizumab con o sin bevacizumab, en pacientes con tumores positivos para PD-L1 CPS ≥ 1 (KEYNOTE-826).

En cuanto a potenciales competidores o alternativas de tratamiento, cemiplimab demostró superioridad en supervivencia global frente a quimioterapia (mediana 11,7 vs. 8,5 meses; HR, 0,65; IC 95 %, 0,54-0,79; $p < 0,001$)¹⁰ en pacientes que habían progresado a platino, con beneficio independiente del estado PD-L1, limitado a pacientes sin IO previa. Dado el uso creciente de la IO en 1L (pembrolizumab + QT+/-bevacizumab) y más recientemente con la aprobación de la IO en enfermedad localmente avanzada (pembrolizumab+quimiorradioterapia), la mayoría de las pacientes que progresan a primera línea de tratamiento ya han recibido IO y, por lo tanto, no son candidatas a cemiplimab. Este queda restringido al subgrupo de pacientes que no han recibido inhibidores de puntos de control inmunes. En contraste, TV demostró beneficios consistentes en SG y SLP independientemente de la exposición previa a IO. El 27,5% de las pacientes en innovaTV 301 habían recibido un agente anti-PD-1 o anti-PD-L1 previamente. Además, en la actualidad no existe evidencia que avale la eficacia del retratamiento con IO tras exposición previa a este tipo de agentes^{7,8}.

Tisotumab vedotina (Tivdak), es, por tanto, el primer conjugado anticuerpo-fármaco dirigido al FT aprobado en Europa para el tratamiento del cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico tras progresión a tratamiento sistémico. Ha demostrado una mejora estadística y clínicamente relevante en SG frente a la quimioterapia, con un perfil de toxicidad manejable y preservación de la calidad de vida, posicionándose como una alternativa terapéutica preferente en este escenario de necesidad médica no cubierta

Propuesta de indicación

Se propone la incorporación de Tisotumab vedotina (Tivdak) en monoterapia para la indicación de tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento sistémico.

BIBLIOGRAFIA:

1. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves tisotumab vedotin-tftv for recurrent or metastatic cervical cancer [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2024 Apr 29 [cited 2025 Dec 10]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisotumab-vedotin-tftv-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer>
2. EMA (European Medicines Agency). Ficha técnica de tisotumab vedotina [Internet]. 2025a [cited 2025 Nov 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tivdaepar-product-information_es.pdf
3. ESMO (European Society for Medical Oncology). Tisotumab vedotin ESMO-MCBS v2.0 [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 21]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=507>
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, 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. DOI: 10.3322/caac.21834.
5. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 21]. Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
6. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 2023;41(36):5505-11. DOI: 10.1200/JCO.23.00914.
7. 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*. 2024;26(11):1-12.
8. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(5):64966.
9. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cervical Cancer. Version 4.2025 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2025 Mar 24 [citado 2025 Nov 21]. Disponible en: <https://www.nccn.org>.

10. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):544-55. doi:10.1056/NEJMoa2115138
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.* 2024;391(1):44-55.
12. PAR. Tivdak: Assessment report [Internet]. 2025 Jan 30 [cited 2025 Nov 21]. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tivdak-epar-public-assessment-report_en.pdf
13. Jordan S, González-Martín A, Morlock R, Yonemor K, Leary A, Zikan M, et al. Patient-reported outcomes from the phase 3 ENGOT-cx12/GOG-3057/innovaTV 301 trial of tisotumab vedotin as second-/third-line treatment for recurrent or metastatic cervical cancer. In: ICGS Annual Meeting [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 21]. Available from: <https://scientificpubs.congressposter.com/p/w034gsntb8dj5n7g>
14. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, González-Martín A, Randall L, Cibula D, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):609-19.
15. Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, O’Cearbhaill RE, Westermann A, Lorusso D, Ghamande S, et al. Tisotumab Vedotin in Combination With Carboplatin, Pembrolizumab, or Bevacizumab in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: Results From the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(36):5536-49.
16. Hong DS, Concin N, Vergote I, de Bono JS, Slomovitz BM, Drew Y, et al. Tisotumab Vedotin in Previously Treated Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(6):1220–8.
17. de Bono JS, Concin N, Hong DS, Thistlethwaite FC, Machiels J-P, Arkenau H-T, et al. Tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): a first-in-human, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):383–93.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

-Honorarios como ponente: AstraZeneca, MSD, GSK, Pharma&, Abbvie, Pierre Fabre, BMS.

-Honorarios por asesoría: Abbvie, GSK, Gemab, MSD, AstraZeneca, Pharma&.