

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-201/V1/21112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en cáncer de endometrio avanzado o recurrente con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino, y no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2023

Fecha de corrección de erratas: 26 de marzo de 2024 (ver al final)

Índice

Introducción	1
Pembrolizumab (Keytruda®)	3
Farmacología	4
Eficacia (27,29,30).....	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	8
Evaluaciones por otros organismos.....	9
Seguridad (27,29).....	9
Valoración del beneficio clínico.....	11
Discusión	12
Conclusión.....	17
Grupo de expertos	19
Anexo.....	20
Referencias.....	22

Introducción

El cáncer de endometrio (CE) es el tumor ginecológico más frecuente, y el cuarto en frecuencia en mujeres en Europa, después del cáncer de mama, el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón (1). Se estima que 7.171 nuevos casos de CE serán diagnosticados en España en 2023 (2). En las últimas décadas se está observando un aumento de la incidencia y de la mortalidad que podría deberse, entre otras causas, al aumento de la edad media de la población y de la obesidad. El CE es más frecuente en mujeres posmenopáusicas, y la mayoría de los casos son diagnosticados entre los 65 y los 75 años (3). Aproximadamente el 20% de las pacientes con CE se diagnostican como enfermedad avanzada o



metastásica (estadio III o IV) (4). En estos casos, la supervivencia global (SG) a los 5 años se estima entre el 20 y el 25%. Se estima que entre el 10% y el 15% de los CE recidivan y que entre el 80% y el 90% de las recidivas se producen en los tres primeros años tras el diagnóstico (5). En general, la mediana de supervivencia de las pacientes con enfermedad recidivante o avanzada es de 12 meses (6).

Desde el punto de vista histológico el subtipo más frecuente de CE es el carcinoma endometriode, que representa aproximadamente el 80% de los casos. Este subtipo, se puede clasificar a su vez en función del grado de diferenciación, en bajo grado (G1-2) o alto grado (G3). Le siguen en frecuencia otros tumores como los serosos, células claras y carcinosarcomas, todos ellos considerados de alto grado.

En relación a la clasificación molecular *The Cancer Genome Atlas Research Network* (TCGA) publicó un estudio en CE, donde el análisis de secuenciación del exoma permitió realizar una clasificación en 4 subtipos: 1) ultramutado: mutaciones en el dominio exonucleasa del gen polimerasa épsilon (POLE), 2) hipermutado, inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, *microsatellite instability high*, por sus siglas en inglés), 3) bajo número de copias (TP53 no mutado) y 4) alto número de copias (seroso-like o TP53 mutado) (7). Se estableció además que cada subgrupo se asociaba a un pronóstico, siendo el subtipo POLE el de mejor pronóstico y el seroso-like o TP53 mutado, es el de peor pronóstico (8). A raíz del estudio del TCGA se elaboró un modelo llamado ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*), con el objetivo de poder identificar y clasificar los 4 subtipos moleculares de CE, mediante tres determinaciones: la detección de mutaciones en POLE por secuenciación y la inmunohistoquímica (IHQ), de la proteína p53 y de las 4 proteínas reparadoras del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). Estas últimas 4 proteínas forman parte del sistema de reparación del ADN *mismatch repair* (MMR).

Se considera que un tumor tiene una deficiencia en el sistema MMR (dMMR, *mismatch repair deficiency*, por sus siglas en inglés) cuando hay una pérdida de cualquiera de las 4 proteínas reparadoras del ADN. Otra manera de medir el funcionamiento del sistema MMR es mediante el estudio de las secuencias de microsatélites, repeticiones múltiples de uno a cinco nucleótidos. Los microsatélites, debido a su estructura repetitiva, son muy propensos a emparejarse incorrectamente. Como resultado de este proceso se producen deleciones o inserciones en las secuencias de microsatélites, que son corregidas por el sistema de reparación MMR. Por tanto, la incapacidad de este sistema para modificar los errores ocurridos durante la replicación conllevará a una MSI. El análisis de MSI se realiza mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) comparando las secuencias de los microsatélites en diferentes *loci* en un tejido sano y en otro tumoral. Los tumores son clasificados con MSI alta (o high, MSI-H, por sus siglas en inglés), MSI baja (o low, MSI-L, por sus siglas en inglés) y estabilidad de microsatélites (MSS, por sus siglas en inglés) si no hay marcadores con MSI. Los tumores en los que el sistema MMR no funcione adecuadamente tendrán una alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H). Aproximadamente entre el 20% y el 30% de las pacientes con CE tienen tumores dMMR y/o MSI-H, variando esta proporción según la histología y el grado del tumor (9,10,11). La tasa de MSI-H/dMMR en el CE estadio III o IV según la FIGO oscila entre el 6% y el 17% (12). Actualmente, el MSI-H/dMMR es un biomarcador que se utiliza como screening para el síndrome de Lynch y como biomarcador predictivo de buena respuesta al tratamiento con inmunoterapia (13). Los dos sistemas de clasificación utilizados son el sistema TNM y el FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) estando este segundo más extendido, pero existiendo correlación entre ambos (1). La última actualización del sistema FIGO de endometrio es de 2023 (14). Respecto a la clasificación anterior de 2009 (15) ha incorporado la clasificación molecular y la invasión linfovascular. Los sarcomas de origen uterino (leiomiomas y sarcomas del estroma endometrial) seguirán una clasificación diferente de TNM y FIGO (1).

El pronóstico del CE depende principalmente del estadio en el momento del diagnóstico y el subtipo molecular. Otros factores pronósticos, en estadios iniciales son la invasión miometrial (peor si > 50%), el grado histológico (peor G3) y la presencia de invasión linfovascular, así como el subtipo histológico, como las histologías no endometrioides: serosas, células claras y carcinosarcomas (16,17).

El tratamiento del CE en ausencia de enfermedad a distancia se basa en la cirugía, que habitualmente consistirá en una histerectomía total y una doble salpingooforectomía. Además, deberá realizarse una evaluación ganglionar (que podrá obviarse en casos con un cáncer endometriode G1-G2, estadio IA de la FIGO), en la que la biopsia selectiva del ganglio centinela podría ser una alternativa a la linfadenectomía de estadificación (18).

El tratamiento adyuvante y la modalidad de tratamiento (radioterapia externa, braquiterapia o quimioterapia) se decide en función de la existencia de diferentes factores pronósticos de recaída, como la histología, el estadio, el grado de diferenciación, la invasión vasculo-linfática y el perfil molecular (19).

El tratamiento del CE avanzado, diagnosticado inicialmente en estadio IV o por recaída o persistencia tumoral, depende de varios factores: de las características del tumor, de los tratamientos previos recibidos y de los factores propios de la paciente como la edad, la comorbilidad, sus preferencias y el estado general.

El estándar de tratamiento del CE irreseccable avanzado o recurrente en primera línea es la quimioterapia: la combinación de carboplatino y paclitaxel. En determinados casos, tumores de histología endometriode de bajo grado, G1-2, teniendo en consideración el estado general y las preferencias de la paciente, se podrá valorar el tratamiento con hormonoterapia, preferiblemente con progestágenos (3,20,21,22,23). En pacientes que progresan a una primera línea con carboplatino/paclitaxel, no se dispone de un régimen de quimioterapia estándar aprobado en Europa. Las opciones de terapia sistémica frecuentemente utilizadas en segunda línea tras exposición previa a la terapia que contiene platino en el CE recurrente o avanzado incluyen doxorubicina convencional y liposomal y paclitaxel semanal, con tasas de respuesta del 7% al 27% y una mediana de supervivencia global (SG) de entre 6 y 11 meses (24,25). Ninguna de estas opciones está aprobada en Europa.

Dostarlimab (26) y pembrolizumab (27) han sido autorizados recientemente en la Unión Europea para el tratamiento del CE avanzado o recurrente con MSI-H/dMMR que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino, y la combinación de pembrolizumab con lenvatinib en CE avanzado o recurrente con independencia del estatus del MMR, con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia (27). En el anexo se muestran las alternativas disponibles.

Al igual que en el resto de las pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estas pacientes. Se debe asesorar a las pacientes con CE sobre el impacto de la obesidad, estilos de vida y nutrición.

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab en monoterapia ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio avanzado o recurrente con MSI-H/dMMR que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia (27).

La dosis recomendada de pembrolizumab en monoterapia en adultos es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas en perfusión intravenosa. La administración de pembrolizumab puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable hasta un máximo de 35 ciclos o 17 ciclos, respectivamente (aproximadamente 2 años). No se recomienda reducir la dosis. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento en función de la seguridad y tolerabilidad de cada paciente.

Antes de iniciar tratamiento se debe determinar el estado tumoral MSI-H/dMMR mediante una prueba validada.

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral (27).

Eficacia (27,29,30)

La eficacia y seguridad de pembrolizumab en monoterapia en CE avanzado o recurrente con MSI-H y/o dMMR que han progresado durante o después del tratamiento con un régimen que contiene platino se basa en los resultados de último análisis intermedio de la cohorte K del ensayo KEYNOTE-158, de fase II, de un solo brazo, abierto, multicohorte (fecha corte datos de 15-octubre-2021).

El estudio incluyó varias cohortes con diferentes tipos de tumores: carcinoma anal (cohorte A); adenocarcinoma biliar (cohorte B); tumores neuroendocrinos (cohorte C), carcinoma endometrial (cohorte D), carcinoma epidermoide de cérvix (cohorte E), carcinoma vulvar (cohorte F), cáncer microcítico de pulmón (cohorte G), mesotelioma (cohorte H), carcinoma papilar o folicular de tiroides (cohorte I), carcinoma de glándulas salivares (cohorte J), o cualquier tumor sólido avanzado (incluidos los anteriores y con excepción del cáncer colorrectal) que presentase MSI-H/dMMR (cohorte K) (). El estado tumoral MSI o MMR se determinó de forma prospectiva utilizando la PCR de MSI o la IHQ de las proteínas de sistema de reparación del ADN MMR, respectivamente. Se determinó también el estado de PD-L1, pero no la mutación en POLE. No se presentaron estudios de dosis-respuesta.

En la cohorte K del estudio KEYNOTE-158 se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años), con tumores sólidos avanzados (metastásico y/o no resecable) confirmados histológica o citológicamente. En el corte de datos de 5 de octubre de 2020, 179 de 351 (50,9%) pacientes tenían cáncer de endometrio, gástrico, intestino delgado, biliar o pancreático MSI-H/dMMR y recibieron pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta 35 ciclos, con una mediana de seguimiento de 16,6 (IC 95%: 1,5-51,7) meses. Podía interrumpirse el tratamiento en caso de respuesta completa (RC) si se habían administrado al menos 8 ciclos (aproximadamente 6 meses), dos de los cuales, después de haberse detectado la RC. Si la paciente había completado los 35 ciclos de tratamiento o lo habían suspendido por RC, o por causas distintas a la progresión de la enfermedad o toxicidad, en caso de progresión radiológica, podrían volver a administrarse 17 ciclos más (aproximadamente un año) en un segundo curso de tratamiento, a criterio del investigador (29,31).

Se incluyeron pacientes con un estado funcional ECOG (escala de valoración del estado funcional diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0-1, con enfermedad medible según criterios RECIST (Criterios de Valoración de Respuesta en Tumores Sólidos; *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* por sus siglas en inglés) v1.1 confirmada por revisión radiológica central independiente (RCI), sin alteraciones funcionales, con esperanza de vida de al menos 3 meses, con progresión de la enfermedad tras un tratamiento de quimioterapia sistémica previa basada en platino y con un seguimiento de al menos 6 meses, que podría ser inferior si el tratamiento fue suspendido por toxicidad o progresión de la enfermedad. Se excluyeron del estudio pacientes con metástasis cerebrales activas y/o meningitis carcinomatosa, pacientes con enfermedad autoinmune activa previa con tratamiento sistémico en los 2 años previos u otra neoplasia maligna adicional conocida dentro de los 2 años anteriores, pacientes con inmunodeficiencia o en tratamiento con corticoides sistémicos o cualquier otro tratamiento inmunosupresor en los 7 días previos. No se permitió el tratamiento previo con inmunoterapia (anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2) o cualquier otro anticuerpo inmunomodulador y debían haberse recuperado de cualquier toxicidad del tratamiento previo. Los pacientes debían

tener muestra de tejido evaluable para el análisis de biomarcadores de una lesión tumoral no irradiada previamente. La determinación de los biomarcadores se realizó en un laboratorio central.

En una actualización posterior de la cohorte K del estudio, con fecha de corte de datos de 15 de octubre de 2021, se proporcionaron datos de 205 pacientes con MSI-H/ dMMR, 83 pacientes con cáncer de endometrio, 51 con cáncer gástrico, 27 con cáncer de intestino delgado, 22 con cáncer biliar y 22 con cáncer de páncreas, que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab y tuvieron un seguimiento de al menos 6 meses.

En el momento de este análisis, de las 83 pacientes con cáncer de endometrio, 10 (12%) pacientes continuaban con el tratamiento con pembrolizumab y 17 (20,5%) lo habían finalizado. De las 56 (67,5%) que habían suspendido el tratamiento, 38 (45,8%) lo suspendieron por progresión radiológica de la enfermedad, 5 (6%) por progresión clínica, 6 (7,2%) por efectos adversos (EA), 4 (4,8%) por decisión del paciente, 1 (1,2%) por decisión del investigador y en 2 (2,4%) pacientes se suspendió por RC. Treinta (36,1%) pacientes habían fallecido a fecha del corte de datos.

Se realizó la evaluación del estado tumoral al inicio, después cada 9 semanas durante el primer año o antes si estaba clínicamente indicado y posteriormente cada 12 semanas.

La población total de pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento fue la población primaria para el análisis de eficacia.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por RCI según criterios RECIST 1.1 en pacientes con CE MSI-H/dMMR. La TRO se definió como la proporción de pacientes con respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP) confirmada por RCI. Los pacientes con respuesta no evaluable, desconocida o ausente se consideraron no respondedores. Las variables secundarias de eficacia fueron la duración de la respuesta (DR) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas según criterios RECIST v1.1 en la RCI, así como la supervivencia global (SG). Los resultados informados por las pacientes (PRO, *patient-reported outcome*, por sus siglas en inglés) de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) fue una variable exploratoria y fue evaluada con los cuestionarios de la *European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) y EuroQoL EQ-5D en la semana 9.

Las características basales de las 83 pacientes con cáncer de endometrio fueron las siguientes: mediana de edad de 64 años (rango: 42 a 86), de las cuales, 45,8% \geq 65 años; 84,3% de raza blanca, 6% de raza asiática y 3,6% de raza negra; 45,8% con ECOG de 0 y 54,2% con un ECOG de 1. El 97,6% de las pacientes tenían enfermedad metastásica a distancia (no hubo pacientes con metástasis cerebrales al inicio) y el 2,4% no la tenían. En cuanto al estadio FIGO, el 80,7% presentaban enfermedad en estadio IV (16,9% estadio IVB) y el 2,4% estadio IIIC. El 65,1% de las pacientes había recibido radioterapia, el 85,5% cirugía y todas las pacientes (100%) recibieron terapia sistémica previa, de las cuales un 47% recibieron 2 o más líneas de tratamiento previas. En cuanto al tratamiento previo, el 90,4% había recibido carboplatino, el 2,4% cisplatino y el 7,2% otra quimioterapia. Se analizó también la expresión PD-L1 en 13 pacientes (15,7%); el 12% (10 pacientes) tenían PD-L1 positiva (CPS, *combined positive score* \geq 1), 2,4% (2 pacientes) PD-L1 negativa (CPS < 1), en un paciente no fue evaluable (1,2%) y no se conocía la expresión de PD-L1 en 70 pacientes (84,3%).

El estudio, según el protocolo, incluyó "múltiples análisis intermedios" sin control de multiplicidad. Asimismo, refiere que se llevará a cabo un diseño adaptativo y no preespecifica el momento del análisis final ni el tamaño muestral. Los datos comunicados para la aprobación corresponden al undécimo análisis intermedio (IIIA). Los resultados de eficacia de la Cohorte K de las pacientes con CE y MSI-H/dMMR, se resumen en la Tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 21,9 meses (rango: 1,5 a 64,0).

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-158 en pacientes con cáncer de endometrio y MSI-H/dMMR.

Cáncer de endometrio MSI-H/dMMR	Corte de datos del 15-OCT-2021
Variables	Pembrolizumab n=83
Variable principal: Tasa de respuesta objetiva (TRO)* RECIST v 1.1 por RCI	
TRO (RC + RP), % (IC 95%)	50,6% (39,4-61,8)
Respuestas completas (RC) % (IC 95%)	15,7% (8,6-25,3)
Respuestas parciales (RP) % (IC 95%)	34,9% (24,8-46,2)
Enfermedad estable (EE), % (IC 95%)	19,3% (11,4-29,4)
Progresión de la enfermedad (PE), % (IC 95%)	26,5% (17,4-37,3)
Tasa control de la enfermedad (TCE = RC+RP+EE), % (IC 95%)	69,9% (58,8-79,5)
Tiempo hasta la respuesta (TTR)	
Mediana TTR, meses (rango)	2,1 (1,3-12,7)
Duración de la respuesta (DR) RECIST v 1.1 por RCI	
Pacientes con respuesta	N=47
Mediana DR, meses (rango)	NA (2,9 - 60,4+)
% pacientes con DR ≥ 12 meses [#]	84,9%
% pacientes con DR ≥ 24 meses [#]	65,4%
% pacientes con DR ≥ 36 meses [#]	59,9%
Supervivencia libre de progresión (SLP) RECIST v1.1 por RCI	
% pacientes con evento	61,4%
Mediana SLP, meses (IC 95%)	13,1 (4,9-25,7)
Tasa SLP 12 meses, %	50,9%
Tasa SLP 24 meses, %	39,0%

Supervivencia global (SG)	
% pacientes con evento	38,6%
Mediana SG, meses (IC 95%)	NA (48,0-NA)
Tasa SG 12 meses, %	73,3%
Tasa SG 24 meses, %	67,2%

* Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva, respuesta completa o parcial confirmadas.

Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

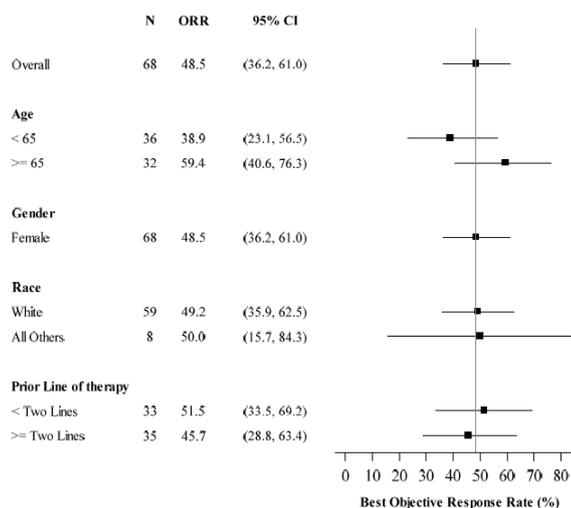
+ Indica que no hay progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación de la enfermedad.

Abreviaturas: dMMR = deficiencia en el sistema MMR (por sus siglas en inglés: mismatch repair deficiency), MSI-H = alta inestabilidad de microsatélites (por sus siglas en inglés: *high microsatellite instability*), NA = no alcanzada; RCI = revisión radiológica central independiente; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos no tuvieron poder estadístico y deben interpretarse con cautela dada su naturaleza exploratoria y la carencia de grupo control, que impide distinguir si las diferencias entre subgrupos son debidas al tratamiento. La TRO por RCI (IC 95%) fue del 59,4% (40,6%-76,3%) en pacientes ≥ 65 años. La TRO en pacientes que habían recibido una línea de tratamiento previa fue del 51,5% (33,5-69,2) y del 45,7% (28,8-63,4) en las pacientes que habían recibido dos o más líneas de tratamiento previa, sin interacción. En la figura 1 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos de TRO de la cohorte K del estudio KEYNOTE-158 (fecha corte datos de 5-octubre-2020).

Figura 1. Forest-Plot por subgrupos de tasa de respuesta objetiva en pacientes con cáncer de endometrio MSI-H/dMMR de la cohorte K del ensayo KEYNOTE-158 por revisión radiológica central según RECIST v1.1.



Limitaciones, validez y utilidad práctica

Las principales limitaciones relacionadas con la eficacia de pembrolizumab en CE avanzado o recurrente con MSI-H/dMMR que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino derivan del propio diseño del ensayo KEYNOTE-158 de un solo brazo, abierto, de múltiples cohortes y un número limitado de pacientes. La elección de una variable intermedia (TRO) supone otra limitación importante. Por el momento los resultados de SG (variable secundaria) son inmaduros (38,6% de eventos). Todo esto, limita conocer el beneficio real que aporta frente a las opciones actuales, especialmente en las variables con mayor relevancia clínica (SLP, SG).

La población seleccionada procede de un grupo de pacientes en función del MSI-H/dMMR, biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia, en una cohorte con diferentes tumores sólidos. No se dispone de comparaciones directas ni indirectas adecuadas para conocer el beneficio frente a otras terapias alternativas (dostarlimab o pembrolizumab en combinación con lenvatinib). Por otro lado, de acuerdo con el perfil de pacientes incluido en el ensayo KEYNOTE-158, no se dispone de datos en pacientes con peor estado funcional (ECOG ≥ 2), ni en pacientes con metástasis cerebrales y/o meningitis carcinomatosa ni con comorbilidades. Los datos de seguridad en el grupo de pacientes con edad ≥ 75 años son limitados. Se evaluó el estado de PD-L1 en muy pocos pacientes para permitir una evaluación de los resultados por expresión de PD-L1.

El estudio no se ajustó para el análisis de múltiples cohortes ni para el análisis de los diferentes subgrupos definidos por histología dentro de la cohorte K. No se realizó un cálculo formal del tamaño de la muestra, por lo que se podría considerar como un estudio exploratorio. Además, la falta de ajuste por multiplicidad debido a múltiples evaluaciones provisionales (once para la cohorte K), múltiples cohortes (Cohorte A-L) así como múltiples subgrupos dentro de la cohorte K definidos por cinco tipos de tumores (endometrio, gástrico, intestino delgado, biliar y pancreático) subrayan la naturaleza exploratoria del ensayo. La elección fue realizada en función del biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia MSI-H/dMMR basada en datos de 5 tipos de tumores.

Sin embargo, los resultados en TRO de pembrolizumab en CE avanzando con MSI-H/dMMR son consistentes con otros estudios que evalúan fármacos anti-PD1/antiP-DL1 en esta población. Este el caso del estudio GARNET con dostarlimab (32), así como el ensayo fase II PHAEDRA con durvalumab (35).

En relación al perfil de seguridad, se analiza junto con otro estudio. La información proporcionada hasta ahora es consistente con el perfil de toxicidad del tratamiento con pembrolizumab en otras indicaciones autorizadas y no se han generado nuevos problemas de seguridad; se comunicaron 22 muertes, 3 de las cuales fueron consideradas por el investigador relacionadas con el tratamiento con pembrolizumab (miocarditis, neumonía y síndrome de Guillain-Barré). En general, los EART se pudieron manejar con retrasos en la administración o, para las reacciones relacionadas con la perfusión, modificando la perfusión y tratamiento de los síntomas. Los EART que llevaron a suspender el tratamiento con pembrolizumab ocurrieron en el 9,9% de los pacientes.

El efecto pronóstico del estado de dMMR/MSI-H varía según el tipo de tumor y el estadio. Hay pacientes con tumores MSI-H o dMMR que no responden a la inmunoterapia, lo que sugiere que se requiere una comprensión más profunda de los mecanismos relacionados con el sistema inmunológico en estas pacientes, si bien, aún con sus limitaciones, se considera MSI-H o dMMR como biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia en CE.

Pembrolizumab se ha asociado con actividad antitumoral, en el contexto de las limitaciones comentadas en pacientes con CE MSI H/dMMR.

Evaluaciones por otros organismos

La evaluación del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomienda pembrolizumab como una opción de tratamiento en tumores con MSI-H o dMMR en pacientes adultas con cáncer de endometrio avanzado o recurrente que ha progresado durante o después una terapia basada en platino, que no pueden someterse a cirugía curativa o radioterapia si se suspende a los 2 años de tratamiento ininterrumpido, o antes si progresión (TA914) (39).

La *Canada's Drugs and Health Technology Agency* (CADTH) recomienda pembrolizumab en monoterapia para el tratamiento de mujeres adultas con cáncer de endometrio no reseccable o metastásico con MSI-H o dMMR que han progresado después de una terapia previa y sin opciones de tratamiento alternativas, con buen estado funcional, sin metástasis cerebrales activas ni enfermedad autoinmune activa y que no han recibido tratamiento previo con inmunoterapia (anti PD-1 o inhibidores de PD-L1) (40). El informe del instituto alemán IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) concluye que no hay un beneficio adicional probado de pembrolizumab en CE avanzado o recurrente con MSI-H/dMMR que progresa durante o después de un tratamiento previo basado en platino en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia (41).

Seguridad (27,29)

Los datos de seguridad de pembrolizumab en monoterapia en tumores con MSI-H y/o dMMR proceden del análisis agrupado de 475 pacientes adultos incluidos en los ensayos KEYNOTE-158 y KEYNOTE-164 con tumores sólidos irresecables, localmente avanzados o metastásicos que habían recibido tratamiento previo para el tumor. Del total de pacientes, 351 proceden de la cohorte K del estudio KEYNOTE-158 (fecha de corte de datos del 5 de octubre de 2020) con cáncer de endometrio, gástrico, intestino delgado, biliar o pancreático y 124 pacientes del ensayo KEYNOTE-164 (fecha de corte de datos del 9 de septiembre de 2019) con cáncer colorrectal, 61 de los cuales pertenecían a la cohorte A y 63 a la cohorte B, que habían recibido al menos una dosis de pembrolizumab. En el momento del corte de datos, el 16,0% de los pacientes del estudio KEYNOTE-158 seguían recibiendo pembrolizumab, ningún paciente de la cohorte A y un paciente (1,6%) de la cohorte B del estudio KEYNOTE-164, continuaban con pembrolizumab. Las características demográficas de la población de seguridad fueron las siguientes: 55,2% mujeres, con una mediana de edad de 60 años (rango 20 a 89), 35,8% ≥ 65 años, 77,5% de raza blanca, 43,2% eran de la Unión Europea (UE), 43,8% tenían un ECOG 0 y 56,2% un ECOG 1.

Para una evaluación comparativa con el perfil de seguridad de pembrolizumab en monoterapia, se presentó un conjunto de datos de seguridad de referencia de pembrolizumab en monoterapia (N=5884), que incluía estudios sobre la monoterapia con pembrolizumab para el tratamiento del melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de vejiga.

A la fecha de corte de datos de los estudios KEYNOTE 158 y KEYNOTE 164, la duración media del tratamiento fue de 5,49 meses (rango: 0,03 a 38 meses) y la mediana de dosis recibidas de pembrolizumab fue de 8. El 47,8% de los pacientes recibieron pembrolizumab durante al menos 6 meses y el 33,9% ≥ 12 meses.

De los 475 pacientes incluidos en la población del análisis de seguridad, el 95,8% presentó al menos un efecto adverso (EA) y en el 65,3% fueron EA relacionados con el tratamiento (EART). En el 49,9% de los casos se comunicaron EA grado ≥ 3 y en el 12,6% EART grado ≥ 3 . En el 35,6% fueron EA graves (EAG) y en el 7,2% EAG relacionados con el tratamiento. Un 41,1% de los EA llevaron a modificar el tratamiento con pembrolizumab y en el 9,9% llevaron a suspender el tratamiento (5,7% EART).

Los EA de cualquier grado relacionados con pembrolizumab que ocurrieron con mayor frecuencia fueron prurito (13,5%), fatiga (12,6%), diarrea (11,8%), artralgia (10,7%), hipotiroidismo (9,5%), astenia (8,8%), náuseas (7,8%), erupción cutánea (6,9%) y disminución del apetito (3,2%). Los EA grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron: anemia (5,7%), aumento de ALT y AST (2,9% cada uno), dolor abdominal (2,5%), aumento de la fosfatasa alcalina (2,3%), disnea (2,3%) y sepsis

(2,1%). Los únicos EA grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento fueron el aumento de ALT (1,1%), fatiga (0,8%) y neumonitis (0,8%). Los EAG más frecuentes ($>1\%$) fueron sepsis (2,1%), disnea (1,7%), dolor abdominal, neumonía, obstrucción del intestino delgado e infección del tracto urinario (1,5% cada uno) y neumonitis (1,3%). Sólo la neumonitis (1,1%) estuvo relacionada directamente con pembrolizumab según el investigador.

Los EA comunicados con mayor frecuencia en la población agrupada de seguridad con tumores MSI-H/dMMR respecto a la base de datos de seguridad con pembrolizumab en otras indicaciones fueron respectivamente: vómitos (18,9% vs. 12,4%), dolor abdominal (16,6% vs. 8,2%), dolor de espalda (13,3% vs. 11,3%), aumento de ALT (11,2% vs. 6,7%) e infecciones del tracto urinario (10,1% vs. 6,5%) y para los EA grado ≥ 3 fueron respectivamente: anemia (5,7% vs. 4,0%), aumento de ALT (2,9% vs. 1,0%), aumento de AST (2,9% vs. 1,1%), dolor (2,5% vs. 0,7%), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (2,3% vs. 0,8%), disnea (2,3% vs. 2,2%) y sepsis (2,1% vs. 0,8%). La proporción de EAG fue similar (35,6% y 38,5%, respectivamente) y algo menor los EAG relacionados con pembrolizumab (7,2% y 11,1%, respectivamente).

Con pembrolizumab, al igual que con otros inhibidores PD-1/PD-L1 se han comunicado reacciones adversas asociadas con el sistema inmunitario, que pueden ser graves. Los EA de especial interés (EAEI) son eventos relacionados con el sistema inmunitario (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario) y reacciones relacionadas con la infusión que se sabe que están asociadas con pembrolizumab. En el conjunto de seguridad se comunicaron EAEI con pembrolizumab en el 22,7% de los pacientes y en el 19,4% EAEI relacionados con el tratamiento, los EAEI grado ≥ 3 se comunicaron en el 5,1% y en el 4,0% fueron EAEI grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento, en el 4,4% fueron EAEI graves y en el 3,6% EAEI graves relacionados con el tratamiento, en el 2,7% se suspendió el tratamiento por EAEI relacionados con pembrolizumab. Los EAEI comunicados en la población evaluada para la seguridad en los estudios KEYNOTE 158 y KEYNOTE 164 fueron hipotiroidismo (11,2%), hipertiroidismo (5,3%), neumonitis (3,2%), colitis (2,1%), reacciones cutáneas graves como eritema multiforme o rash (1,3%), miositis (1,1%), pancreatitis (1,1%) hepatitis (0,8%) nefritis (0,4%), síndrome Guillain-Barre (0,4%), diabetes (0,4%) y miocarditis, sarcoidosis, uveítis y vasculitis (0,2% cada uno). En 6 (1,3%) pacientes se comunicaron reacciones relacionadas con la perfusión de pembrolizumab.

Los EA comunicados con mayor frecuencia en la población agrupada de seguridad con MSI-H respecto a la base de datos de seguridad con pembrolizumab en otras indicaciones fueron respectivamente: EAEI (22,7% vs. 25,1%) y EAEI de grado 3-5 relacionados con el tratamiento (4,0% vs. 5,6%), EAEI graves relacionados con el fármaco (3,6% vs. 5,7%), y suspensiones del tratamiento por EAEI relacionados con pembrolizumab (1,5% vs. 2,7%).

Durante el tratamiento con pembrolizumab se observaron fluctuaciones en los parámetros de laboratorio. En la población agrupada de seguridad de los ensayos KEYNOTE 158 y 164 con MSI-H/dMMR, los EA (todos los grados) relacionados con los parámetros de laboratorio fueron disminución de glucosa (41,2%), aumento de la fosfatasa alcalina (37,5%), disminución del calcio (35,2%), hemoglobina aumentada (31,2%), disminución del potasio (29,2%), aumento de calcio (28,7%), aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada (25,4%) y aumento de sodio (24,5%). La mayoría de las anomalías de laboratorio fueron de grado 1 o grado 2, si bien fueron más frecuentes en la población con tumores MSI-H/dMMR que las previamente comunicadas con pembrolizumab en otros ensayos. Un paciente con enfermedad hepática extensa cumplió con los criterios de laboratorio compatibles con daño hepático inducido por fármacos (DILI, *Drug-Induced Liver Injury*, por sus siglas en inglés), con transaminasas ALT y AST $\geq 3 \times$ límite superior de la normalidad (ULN, *upper limit of normal*, por sus siglas en inglés), bilirrubina $\geq 2 \times$ ULN y fosfatasa alcalina $> 2 \times$ ULN.

En el conjunto de datos de seguridad agrupados se produjeron 22 muertes (5,2%), 3 de las cuales fueron relacionadas con pembrolizumab por el investigador (miocarditis, neumonía y síndrome de Guillain-Barré). Estos datos están en línea con los datos disponibles de ensayo clínicos con dostarlimab (32,33). Las causas de las 22 muertes fueron: insuficiencia cardíaca, neumonía y sepsis, leucemia mieloide aguda, aspiración, insuficiencia cardiopulmonar,

hemorragia gástrica, síndrome de Guillain-Barré, malabsorción, miocarditis, infección del tracto respiratorio y shock séptico.

Los EA que llevaron a suspender el tratamiento con pembrolizumab en la población agrupada de seguridad con tumores MSI-H/dMMR fue consistente con los de la base de seguridad de pembrolizumab en otras indicaciones (9,9% frente a 13,4 %, respectivamente). La neumonitis fue el EA que llevó a suspender el tratamiento con pembrolizumab que se informó con mayor frecuencia (incidencia $\geq 1\%$) en la población de seguridad con MSI-H (5 pacientes, 1,1 %), que también se ha comunicado en otras indicaciones (1,6%), seguido del aumento de ALT y AST (3 pacientes, 0,6%, cada uno) y del síndrome de Guillain-Barré, hepatitis y sepsis (2 pacientes, 0,4%, cada uno); todos los demás EA ocurrieron en un paciente. En cuanto a los EART que llevaron a suspender pembrolizumab en la población agrupada de seguridad con tumores MSI-H/dMMR también fue consistente con los comunicados en otras indicaciones (5,7% y 7,0%, respectivamente) y la neumonitis fue el EART más frecuente (1,1%).

Si se considera la información procedente de otros ensayos clínicos con pembrolizumab, la proporción de sujetos con exposición prolongada fue mayor en la población agrupada de seguridad de los ensayos KEYNOTE 158 y 164 (>6 y >12 meses: 47,8% y 33,9%, respectivamente) con respecto a los comunicados en otras indicaciones (29).

El perfil de seguridad de pembrolizumab en el conjunto agrupado con tumores MSI-H/dMMR, como ya se ha observado en otros ensayos y en otras indicaciones (27) es ligeramente peor en ≥ 65 años en comparación con pacientes más jóvenes, con mayor proporción de EART, EART grado ≥ 3 , EAG relacionados con el tratamiento y EA que llevan a modificar o suspender el tratamiento con pembrolizumab. También se han observado frecuencias más altas de EAG y EAG relacionados con el tratamiento en pacientes con un ECOG 1 en comparación con pacientes con un ECOG 0. La incidencia de EA fue generalmente más alta en los pacientes con ECOG ≥ 1 en comparación con aquellos con ECOG de 0 (EA de grado ≥ 3 : 55,8% vs. 42,3%; EAG: 42,3% vs. 26,9%; EA que llevan a suspender el tratamiento: 10,9% vs. 8,7%). No se observan diferencias de seguridad significativas con respecto al género y la región geográfica en el conjunto de datos de seguridad de tumores MSI-H/dMMR.

El perfil de seguridad de la monoterapia con pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer MSI-H/dMMR irreseccable o metastásico fue comparable al perfil de seguridad ya conocido de pembrolizumab. No se identificaron nuevos problemas de seguridad y el perfil de toxicidad no ha mostrado diferencias sustanciales con lo ya comunicado en otros estudios con pembrolizumab en monoterapia (34).

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en pacientes tratados con pembrolizumab en monoterapia a dosis de 2 mg/kg cada tres semanas, 200 mg cada tres semanas o 10 mg/kg cada dos o tres semanas, 36 (1,8%) de 2.034 pacientes evaluables dieron positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab, de los cuales 9 (0,4%) pacientes tuvieron anticuerpos neutralizantes contra pembrolizumab. No hubo evidencia de alteración de la farmacocinética o del perfil de seguridad con el desarrollo de anticuerpos de unión anti-pembrolizumab o anticuerpos neutralizantes (27).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (36) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, para comparar pembrolizumab con el tratamiento estándar, se aplicaría el formulario 3 para estudios de un solo brazo en “enfermedades huérfanas” y sin otras opciones de tratamiento cuando el resultado primario es la SLP o la TRO. En el momento actual de la valoración, ya no se cumple el requisito de que esta sea una enfermedad sin otras opciones de tratamiento. No obstante, hay que tener en cuenta que el ensayo clínico que ha evaluado esta alternativa con pembrolizumab más lenvatinib tiene como objetivo principal la SLP y la SG en el global de la población y en pacientes con tumores pMMR (competencia en el sistema de reparación de errores de apareamientos erróneos, *proficient DNA*

mismatch repair, por sus siglas en inglés), y no concretamente en pacientes con dMMR/MSI-H, que únicamente representaban el 15% de la población del estudio. En la escala de beneficio clínico de ESMO-MCBS, pembrolizumab en CE avanzado o recurrente con dMMR/MSI-H que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en base a los resultados de la cohorte K del estudio KEYNOTE-158, obtiene una puntuación de “3” (37), que se corresponde con un beneficio moderado. Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico, en tanto que los niveles 1-3 beneficio clínico de no relevante a moderado.

Hay que tener en consideración el perfil de pacientes con cáncer de endometrio, habitualmente con una edad entre los 65-75 años al diagnóstico y con otras comorbilidades asociadas, y el peor perfil de seguridad de la combinación pembrolizumab y lenvatinib en comparación con pembrolizumab en monoterapia. El 88,9% de las pacientes que recibieron la combinación tuvieron un EA grado ≥ 3 , lo que llevo a la discontinuación de lenvatinib en el 30,8% de los casos y del pembrolizumab en el 18,7% (38).

Discusión

El tratamiento de elección en primera línea del cáncer de endometrio recurrente o metastásico es la combinación de carboplatino y paclitaxel (17,22,42). En pacientes con tumores endometrioides de bajo grado, G1-2, y con expresión de receptores de estrógeno la hormonoterapia, preferiblemente con progestágenos, puede ser una opción de tratamiento que ha mostrado una baja tasa de respuestas, pero con estabilizaciones prolongadas y un beneficio clínico (43,44). En aquellos casos es lo que la recurrencia sea locorregional, se valorará un tratamiento local con radioterapia o cirugía.

No hay un tratamiento estándar de segunda línea. Las opciones de tratamiento sistémico utilizadas en segunda línea (con exposición previa al tratamiento que contiene platino) en el CE avanzado o recurrente incluyen principalmente doxorubicina convencional y liposomal y paclitaxel semanal, con beneficio clínico de corta duración y con tasas de respuesta bajas, en una población en la que no se analizaba MSI-H o dMMR. Ninguno de estos fármacos está aprobado en Europa para esta indicación. El retratamiento con platino se ha evaluado en estudios retrospectivos en pacientes con intervalo libre de recaída prolongado (más de 6 meses del último tratamiento basado en platino), con tasas de respuestas del 50% y SLP de 10 meses tras retratamiento con carboplatino (45), si bien, se debe tener en cuenta que el retratamiento es problemático incluso para las pacientes que logran respuestas o estabilización de la enfermedad debido a toxicidades acumulativas relacionadas con la quimioterapia, así como escasa evidencia científica. Hasta hace poco, los pacientes con CE MSI-H se han tratado con los tratamientos utilizados en CE, independientemente de la alteración molecular. Las opciones de tratamiento del CE después del fracaso de la terapia de primera línea son limitadas (21,46).

Recientemente, dostarlimab y pembrolizumab, ambos en monoterapia, han sido aprobados en la UE específicamente en CE avanzado o recurrente con MSI-H o dMMR que han progresado durante o después del tratamiento con un régimen que contiene platino (26,27). Hasta su autorización, no se disponía de terapias aprobadas ni regímenes específicos recomendados por las guías de consenso como estándar en estas pacientes. La combinación de pembrolizumab con lenvatinib está autorizada en CE avanzado o recurrente en mujeres adultas con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia (27).

La hipótesis subyacente del posible beneficio de los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 en el CE con MSI-H/dMMR se basa en la alta carga de mutaciones somáticas y una carga de neoantígenos específicos del tumor, que pueden ser reconocidos por el sistema inmunológico del paciente (47). En este subconjunto de pacientes con cáncer MSI-H/dMMR se ha observado un gran número de linfocitos T citotóxicos CD8 positivos activados y un entorno rico en citocinas, asociado con expresión de PD-1 y PD-L1 y otros puntos de control (por ejemplo, CTLA-4). Por tanto, se considera al fenotipo MSI-H/dMMR como un biomarcador predictivo de respuesta a la terapia anti-PD-1/PD-L1.

La aprobación de pembrolizumab en monoterapia en CE avanzado o recurrente con MSI-H o dMMR que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino se basó en los resultados de 83 pacientes de la cohorte K del ensayo de fase II de brazo único KEYNOTE-158, con CE MSI-H que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab y que tuvieron al menos 6 meses de seguimiento. En el último análisis intermedio, la TRO evaluada por RCI según los criterios RECIST 1.1 (variable principal) fue del 50,6% (15,7% RC y 34,9% RP) y no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta (rango, 2,9 a 60,4+ meses), variable secundaria del estudio, después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 22 meses (27,29). Las TRO que se habían obtenido con agentes citotóxicos como terapia de segunda línea, estaban entre el 7 y el 27% en pacientes con CE recurrente (25,46). La SLP y la SG fueron variables secundarias en el estudio KEYNOTE-158, la mediana de la SLP fue de 13,1 meses con el 61,4% de eventos, mientras que la SG no se había alcanzado en el momento del corte de datos más reciente (15 de octubre de 2021), con el 38,6% de eventos (27,29). El abandono debido a EA fue del 5,1% en pacientes con CE. Hubo 14 desviaciones importantes del protocolo, una de las cuales se consideró clínicamente importante (no se suspendió el tratamiento del estudio en una paciente con un EA para el cual el protocolo indicaba la interrupción del tratamiento). Todas las demás estaban relacionadas con informes de seguridad fuera de los plazos descritos en el protocolo. Se informaron desviaciones del protocolo asociadas con la pandemia de COVID-19 para 37 participantes, aunque no se consideraron importantes. No se excluyó de los análisis ningún dato de pacientes por desviaciones del protocolo.

En el ensayo KEYNOTE-158 aunque no se requirió la determinación de PD-L1, el 12% tenía PD-L1 positivo (CPS \geq 1), el 2,4% PD-L1 negativo (CPS < 1), en un paciente no fue evaluable (1,2%) y no se conocía la expresión de PD-L1 en el 84,3%, lo que impide cualquier análisis significativo sobre la relación entre la expresión de PD-L1 y la actividad de pembrolizumab en tumores MSI-H.

La evaluación de seguridad se basó en datos agrupados procedentes de 475 pacientes (351 del ensayo KEYNOTE-158 y 124 del ensayo KEYNOTE-164) que recibieron pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas como segunda o posterior línea de tratamiento en pacientes adultos con cáncer MSI-H/dMMR no reseccable o metastásico (29). También se proporcionaron datos comparativos del perfil de seguridad de la monoterapia con pembrolizumab en tumores con MSI-H respecto a un conjunto de datos de seguridad de referencia de la monoterapia con pembrolizumab (N=5884) de otros ensayos en diferentes tumores (melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de vejiga) (29). La toxicidad fue la esperada para pembrolizumab y comparable con el perfil de seguridad conocido del conjunto de datos de seguridad de referencia de monoterapia con pembrolizumab. No se identificaron nuevos problemas de seguridad. Los EAEI, EA inmunorrelacionados y las reacciones relacionadas con la perfusión, estuvieron en línea con la experiencia previa con pembrolizumab en monoterapia, con menor frecuencia que en otros tumores.

Para contextualizar los resultados del estudio, el titular de la autorización realizó un metaanálisis de 23 ensayos clínicos de CE tratado con \geq 2 líneas previas de quimioterapia en una población no seleccionada por estado del sistema MMR. La TRO osciló entre 0% y 57,1%. La DR, disponible solo en unos pocos estudios, estuvo entre los 2,7 meses con doxorubicina liposomal pegilada y los 10,9 meses con oxaliplatino. A pesar de las limitaciones del propio metaanálisis y de las comparaciones indirectas no ajustadas de estudios con diferente diseño, los resultados sugieren una tendencia hacia un mejor resultado para pembrolizumab en una población con MSI-H, si bien esta conclusión debe tomarse con precaución dadas todas las limitaciones antes mencionadas.

Actualmente hay en marcha dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados, uno con pembrolizumab en monoterapia (KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15) y otro con dostarlimab en monoterapia (ENGOT-en13/GINECO/DOMENICA) frente a la quimioterapia estándar (doblete con platino, estándar de tratamiento actual) en primera línea del cáncer de endometrio MSI-H/dMMR recurrente o metastásico. También la combinación de inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) con quimioterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente está siendo evaluada en ensayos fase III, la combinación de dostarlimab con quimioterapia

estándar (carboplatino+paclitaxel) seguido mantenimiento con dostarlimab cada 6 semanas durante un máximo de 3 años (48) y la combinación de pembrolizumab con quimioterapia estándar (carboplatino+paclitaxel) seguida de mantenimiento (hasta 14 ciclos de mantenimiento cada 6 semanas) con pembrolizumab (49). Los resultados de los estudios RUBY y NRG-GY018, recientemente comunicados, añadir al tratamiento con carboplatino/paclitaxel, dostarlimab (RUBY) o pembrolizumab (NRG- GY018) mejora la supervivencia libre de progresión (SLP), en comparación con carboplatino y paclitaxel, mayor en pacientes con un CE MMRd/MSI-H (48,49). Actualmente, la combinación de inmunoterapia con quimioterapia en CE avanzado o recurrente no está aprobada en la Unión Europea.

Los resultados de otros estudios que evaluaron los agentes anti-PD-1 y anti-PD-L1 en el cáncer de endometrio MSI-H/dMMR también proporcionaron evidencia de la actividad de estos agentes en este entorno.

Dostarlimab (anti-PD-1) ha recibido una autorización condicional al mostrar actividad antitumoral en CE con MSI-H/dMMR avanzado o en recaída después del tratamiento previo con quimioterapia con platino, en pacientes que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino (26). Esta indicación se basa en los resultados del estudio de fase I, abierto, de un solo brazo, no controlado, de cohortes paralelas múltiples, GARNET (26). El tratamiento con dostarlimab en la cohorte A1 del estudio GARNET (n=108, con enfermedad medible al inicio del estudio y con al menos 6 meses de seguimiento, incluidos aquellos que interrumpieron prematuramente debido a EA o progresión de la enfermedad) mostró resultados favorables en términos de TRO y DR (variables principales) en este escenario. La TRO fue del 43,5% (IC 95%: 34-53,4), 10,2% de RC y 33,3% de RP y una tasa de control de la enfermedad (TCE = RC+RP+EE) del 55,6% (IC 95%: 45,7-65,1). La mediana de la DR no se había alcanzado (rango: 2,6 a +28,1 meses) en el momento de este primer corte de datos y la probabilidad de mantener la respuesta a los 6 y 12 meses fue del 97,9% y del 90,9%, respectivamente. En cuanto a la mediana de SLP y SG (variables secundarias), no se habían alcanzado en el momento del corte de datos, el 47,2% no tuvo ningún evento de SLP, y el 67,6% no presentaron un evento de SG (32), siendo necesario un mayor seguimiento para una estimación más precisa de la SLP y SG. Una actualización reciente del estudio GARNET (corte de datos del 1 de noviembre de 2021) tras una mediana de seguimiento de 27,6 meses, la TRO fue del 45,5% (IC 95%: 37,1-54,0%), con el 16,1% de RC y 29,4% RP, en pacientes con CE dMMR (población de análisis de eficacia primaria; n = 143) (26). La mediana de duración de la respuesta seguía sin alcanzarse en este último corte de datos, con un 80% de pacientes con duración de la respuesta \geq 12 meses y un 44,6% \geq 24 meses. También se presentaron los resultados actualizados de la cohorte A2, es decir pacientes con cáncer de endometrio recurrente o metastásico pMMR, con un TRO en esta población del 15,4% con el 2,6% de RC (población de análisis de eficacia primaria; n = 156). El análisis de subgrupos por expresión de PD-L1 (análisis exploratorio) mostró diferencias en las tasas de respuestas tumorales. Se observó actividad clínica independientemente de la puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) de PD-L1 del tumor, determinada mediante IHQ. La relación entre el estado de PD-L1 y la eficacia se analizó post-hoc en las pacientes de la cohorte A1 evaluadas para la eficacia con muestras de tejido disponibles (N = 81), con fecha de corte de datos del 1 de marzo de 2020. En pacientes con CPS < 1% (n=23), la TRO fue de 30,4% (7/23; IC del 95%: 13,2; 52,9) y en las pacientes con CPS \geq 1% (n=58), la TRO fue del 55,2% (32/58; IC del 95%: 41,5; 68,3) (26). Aunque se observaron respuestas tumorales más altas en pacientes con mayor expresión de PD-L1, en general, se obtuvieron respuestas independientemente de la puntuación positiva combinada (CPS) de PD-L1 del tumor por IHQ (32).

Con respecto al perfil de seguridad de dostarlimab, los EA informados con mayor frecuencia en las pacientes con CE MSI-H/dMMR fueron las náuseas, diarrea, anemia y astenia. Los EA en general fueron de grado 1 o 2, con la excepción de la anemia, diarrea y astenia que fueron de grado 3. La razón principal para interrumpir el tratamiento fue la progresión de la enfermedad (38,0%), seguida de la toxicidad (10,9%). Se produjeron retrasos en la administración en el 24,8% de las pacientes, lo que sugiere que la mayoría recibieron la dosis planificada, con un número reducido de retrasos. El 24% de las pacientes tuvo al menos una interrupción de la dosis por EA y en el 11,6% se suspendió el tratamiento por EA. No obstante, los EART fueron del 63,6%, EART de grado \geq 3 del 13,2% y EART graves del 9,3%. No se notificaron muertes por EART (32). Dostarlimab se asoció con mayor frecuencia con reacciones adversas relacionadas

con el sistema inmunitario, cuya sintomatología puede aparecer incluso una vez interrumpido el tratamiento, lo que hace necesaria una monitorización a largo plazo de las pacientes tratadas con dostarlimab u otro anti-PD-1/anti-PD-L1. La mayoría de los EA, incluidas las reacciones graves, se resolvieron tras el inicio del tratamiento médico adecuado o la retirada de dostarlimab. Los EA de grado 5 y los EA de especial interés en los mayores de 65 años fueron algo más frecuentes en comparación con las pacientes más jóvenes (32). El tamaño limitado de la base de datos de seguridad y la ausencia de resultados a largo plazo, no permiten una caracterización completa de su perfil de seguridad, si bien, a priori, no parecen observarse diferencias relevantes entre los perfiles de seguridad de dostarlimab y pembrolizumab.

Con dostarlimab también hay limitaciones importantes relacionadas con la eficacia y seguridad en la indicación evaluada: la naturaleza no controlada del ensayo, el tamaño limitado de la muestra, un solo brazo de tratamiento, la selección de variables intermedias, la inmadurez de los datos y corto periodo de seguimiento. Sin embargo, los resultados de este estudio (GARNET), a pesar de las limitaciones mencionadas, están en línea con el efecto de anti-PD-1/anti-PD-L1 en pacientes cáncer de endometrio recurrente o metastásico MSI-H/dMMR.

Otros estudios con anti-PD-L1/anti-PD-1 muestran su actividad en tumores MSI-H/dMMR, en cáncer de endometrio previamente tratado, con tasas de respuesta del 26,7% para avelumab (50), 47% para durvalumab (35) y 36% para nivolumab (51).

En el estudio NCI-MATCH, multicéntrico de fase II se han evaluado diferentes tratamientos tras realizar cribado de alteraciones moleculares (51). Un subprotocolo de este estudio evaluó la eficacia de nivolumab en pacientes con cualquier tipo de tumor sólido MSI-H/dMMR en progresión o recaída y sin opciones de tratamiento estándar (51). Se incluyeron un total de 42 pacientes con tumores sólidos, linfoma o mieloma, con una mediana de 3 terapias previas, de los cuales 17 eran CE epitelial y recibieron tratamiento con nivolumab (3 mg/kg cada 2 semanas durante 4 ciclos y posteriormente una dosis fija de 480 mg cada 4 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable). La TRO (variable principal) fue del 36% (15 de 42 pacientes). Un 21% adicional de los pacientes tenía enfermedad estable. Las tasas de SLP estimadas a los 6, 12 y 18 meses fueron del 51,3%, 46,2% y 31,4%, respectivamente. La mediana de SG fue de 17,3 meses. La duración de la respuesta fue >10 meses en 3 pacientes con CE. La toxicidad fue predominantemente de grado 1-2 (51). Avelumab mostró TRO del 26,7% (IC 95%: 7,8-55,1) en 15 pacientes con CE con dMMR, no se alcanzó la mediana de SG y la mediana de SLP fue de 4,4 meses (50). Con durvalumab en un estudio de fase II PHAEDRA, la TRO fue del 47% en 35 pacientes con CE avanzado con dMMR (35). Anlotinib (inhibidor oral de tirosina quinasa dirigido a c-kit) en combinación con sintilimab (anti-PD-1) en un ensayo clínico de fase II prospectivo, abierto, de un solo brazo, en pacientes con CE avanzado recurrente, la tasa de respuesta global fue del 77,3%, con una tasa de control de la enfermedad del 91,7% y no se alcanzó la mediana de SLP (52). Hay que resaltar que en la mayoría de estudios se incluyeron un número limitado de pacientes y la evaluación se realizó como parte de un subanálisis no planificado. Por el momento, estos anti-PD-L1/anti-PD-1 no están aprobados por la EMA.

Pembrolizumab en combinación con el inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lenvatinib está autorizado para el tratamiento del CE avanzado o recurrente en mujeres adultas con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia tras la evaluación de los resultados del estudio pivotal 309/KEYNOTE-755, de fase III, aleatorizado, abierto, con control activo (27,53). En este estudio la combinación de pembrolizumab con lenvatinib (pembro+lenva) respecto a la quimioterapia estándar (paclitaxel o doxorubicina) mostró un beneficio estadísticamente significativo en las variables co-primarias de eficacia (SLP y SG) con mediana de duración del seguimiento de 11,4 meses en la población por intención de tratar (ITT), evaluada en el global de la población y en pacientes con tumores pMMR. En total se aleatorizaron 827 pacientes con CE avanzado y progresión tras quimioterapia previa basada en platino (697 tumores MMR competentes y 130 tumores dMMR). La mediana de la SLP en la población global fue de 7,2 meses con la combinación pembro+lenva y de 3,8 meses con quimioterapia (HR 0,56, IC 95%: 0,47, 0,66, p<0,0001), mientras que en la población pMMR fue de 6,6 vs. 3,8 meses (HR 0,6). La mediana de la SG

fue de 18,3 frente a 11,4 meses con pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente (HR 0,62, IC 95%: 0,51, 0,75, $p < 0,0001$) en el análisis intermedio de la SG (aproximadamente el 50% de las pacientes habían presentado un evento). El análisis final de SG, con el 67% de eventos en el brazo de pembrolizumab y el 79% en el brazo de quimioterapia, confirmó los resultados del análisis intermedio, la mediana de SG fue de 18,7 vs. 11,9 meses con pembrolizumab vs. quimioterapia, respectivamente (HR 0,65; IC 95%: 0,55, 0,77; $p < 0,0001$) (27). Además, se observó una mejora en variables secundarias como la TRO (32% frente a 15% para pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente), con mayor número de respuestas completas (6,6% con la combinación pembrolizumab frente a 2,6% con quimioterapia). La mediana de DR fue mayor en el brazo experimental (14,4 frente a 5,7 meses), con un mayor número de respuestas duraderas (71,9% frente a 42,6% de las mujeres respondieron durante ≥ 6 meses). En las 130 pacientes con dMMR (15,7%), la HR para la SG fue 0,37 (IC 95%: 0,22-0,62) con una mediana de la SG no alcanzada para pembrolizumab y lenvatinib frente a 8,6 meses para la quimioterapia (53). Si bien, los resultados en pacientes con dMMR son exploratorios, el análisis de subgrupos según dMMR, no se especificó previamente en la estrategia de multiplicidad para el control de errores de tipo I, y debe tomarse con cautela. Los resultados en pacientes con dMMR muestran una eficacia al menos no inferior a la de las pacientes que presentan pMMR, con una interacción favorable para las 130 pacientes con dMMR. Por tanto, para la combinación de pembrolizumab con lenvatinib, cabe asumir una eficacia no inferior a la del global de pacientes incluidos en el ensayo clínico aleatorizado y una evidencia que podría ser más sólida para eficacia que la de pembrolizumab en monoterapia. Esta comparación debe ser interpretada con cautela, dado que los objetivos principales del estudio evaluaban la SLP y la SG en el global de la población y en pacientes con tumores pMMR, y no concretamente en pacientes con MSI-H/dMMR, que únicamente representaban el 15,7% del global.

Los resultados de eficacia del brazo de quimioterapia (paclitaxel semanal o doxorubicina) del estudio 309/KEYNOTE-755 fueron consistentes con los hallazgos de los ensayos de fase III en el contexto del tratamiento de segunda línea o posterior (54,55,56). Doxorubicina y paclitaxel semanal se consideran opciones de tratamiento de segunda línea válidas para el tratamiento de pacientes con CE que han recibido una línea de tratamiento previo basada en platino.

En cuanto al perfil de seguridad de la combinación pembrolizumab y lenvatinib en el estudio 309/KEYNOTE-775, fue consistente con el perfil de EA conocidos de cada agente en monoterapia (57,58,59,60,61,62). En comparación con la quimioterapia estándar, la combinación pembrolizumab mostró un perfil de seguridad peor, con mayor número de pacientes con EART (97,3% vs. 93,8%, respectivamente), EART de grado 3-5 (77,8 % vs. 59%), EART graves (33,3% vs. 14,2%) y EA que llevaron a interrumpir la dosis de alguno de los fármacos (69,2% vs. 27,1%) o a suspenderlo (33% vs. 8%). Los EA más frecuentes fueron hipertensión, hipotiroidismo, diarrea, náuseas, disminución del apetito, vómitos, disminución del peso corporal, fatiga y artralgia entre los pacientes que recibieron pembrolizumab. También la combinación pembrolizumab presentó un peor perfil de seguridad que la monoterapia por separado y consistentes con los de sus respectivos ensayos clínicos. El perfil de seguridad en pacientes ≥ 75 años con la combinación pembrolizumab es limitado. En una actualización de los datos de seguridad (3,5 meses adicionales) del estudio 309/KEYNOTE-775 con fecha de corte de datos 8 de febrero de 2021, se comunicaron 52 EA adicionales, ninguno de los cuales fueron EA mortales, ni se identificaron nuevos problemas de seguridad, siendo consistente con lo previamente informado.

Las recaídas después de la quimioterapia de primera y/o segunda línea confieren un pronóstico desfavorable y el CE que progresa después de la quimioterapia de primera línea tiene baja probabilidad de respuesta a una segunda línea de quimioterapia. En este contexto, las opciones de tratamiento disponibles son limitadas, no se dispone de comparaciones directas entre las alternativas (dostarlimab, pembrolizumab y pembrolizumab) y las comparaciones indirectas entre los diferentes estudios no son adecuadas al tratarse de poblaciones de pacientes distintas y con diferente diseño y metodología. Pembrolizumab en monoterapia ha mostrado actividad antitumoral en tasas de respuestas y duración del efecto, en pacientes con CE avanzado o recurrente con MSI-H/dMMR que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino en cualquier contexto, y que no son candidatas a

cirugía curativa o radioterapia. Sin embargo, tanto para pembrolizumab como para dostarlimab en monoterapia hay incertidumbre en la magnitud del beneficio, especialmente en variables de más clara relevancia clínica como la SG.

Por el momento, con los datos disponibles, dostarlimab y pembrolizumab en monoterapia podrían considerarse alternativas terapéuticas en CE avanzado o recurrente con MSI-H/dMMR tras progresión a quimioterapia basada en platino. La combinación de pembrolizumab con lenvatinib presenta una evidencia más sólida en eficacia, en el global de la población y en el subgrupo pMMR, pero con una mayor toxicidad. En cuanto a las interrupciones de tratamiento en pacientes con respuesta completa o la reintroducción durante un año en pacientes que interrumpen tratamiento por causas distintas a progresión o toxicidad y que luego presenten recaída, aunque están recogidas en el protocolo del estudio pivotal, las condiciones para la reintroducción y el beneficio obtenido no están suficientemente estudiados. Esta práctica no se recoge en la ficha técnica (27).

Conclusión

Pembrolizumab en monoterapia ha mostrado actividad antitumoral en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente con MSI-H/dMMR tras progresión a quimioterapia basada en platino en cualquier contexto (adyuvante o para el tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica) y que no son candidatas a cirugía o radioterapia, en una cohorte de 83 pacientes en un ensayo fase II de un solo brazo (KEYNOTE-158). La TRO evaluada por RCI según criterios RECIST 1.1 (variable principal del estudio) fue del 50,6% (15,7% RC y 34,9% RP) y no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta (rango, 2,9 a 60,4+ meses), después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 22 meses. El 65,4% de las pacientes mantienen la respuesta a los 2 años y un 59,9% a los 3 años. La mediana de SLP fue de 13,1 meses (61,4% de eventos) y la mediana de SG no se había alcanzado en el momento del último corte de datos (38,6% de eventos). Sin embargo, las incertidumbres relacionadas con la eficacia (la naturaleza no controlada del ensayo, el tamaño limitado de la muestra, un solo brazo de tratamiento y la inmadurez de los resultados en SG, que fue una variable secundaria) en la indicación evaluada, dificultan estimar la magnitud del beneficio clínico real. En pacientes con curso rápido y agresivo de la enfermedad, existe mayor incertidumbre del beneficio de pembrolizumab frente a otros planteamientos, como ocurre con otros agentes inmunoterápicos.

Con respecto al perfil de toxicidad de pembrolizumab (procedente de un análisis agrupado de pacientes del estudio KEYNOTE-158 y KEYNOTE-164), el 95,8% presentó al menos un EA, de los que el 49,9% de los casos fueron EA grado ≥ 3 y en el 12,6% de los EART grado ≥ 3 . Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario fueron frecuentes, la mayoría de las cuales, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab. Los EA más frecuentes relacionados con pembrolizumab fueron prurito, fatiga, diarrea, artralgia, hipotiroidismo, astenia, náuseas y erupción cutánea. Se comunicaron 22 muertes, 3 de las cuales se relacionaron con el tratamiento con pembrolizumab (miocarditis, neumonía y síndrome de Guillain-Barré). La progresión de la enfermedad fue el motivo principal de suspensión de pembrolizumab. El abandono debido a EA fue del 5,1 % en pacientes con CE. El perfil de seguridad para la indicación evaluada fue coherente y en línea con la experiencia previa con pembrolizumab en monoterapia en otras indicaciones y no se han identificado nuevas alertas de seguridad. La combinación de lenvatinib y pembrolizumab presenta un peor perfil de seguridad, con un 88,9% de EA grado ≥ 3 y tasa de discontinuación de lenvatinib del 30,8% y de pembrolizumab del 18,7%.

Considerando las limitaciones de los datos actualmente disponibles, pembrolizumab y dostarlimab se pueden considerar alternativas terapéuticas de similar beneficio en cáncer de endometrio avanzado o recurrente con MSI-H/dMMR tras progresión a quimioterapia basada en platino, que no hayan recibido un tratamiento de inmunoterapia en primera línea. La combinación de pembrolizumab con lenvatinib sería una opción con una evidencia más sólida en eficacia en pacientes con CE avanzado o recurrente en la población global y con pMMR tras el tratamiento de esquemas basados en platino, en cualquier situación y no candidatas a cirugía curativa o radioterapia, aunque con un

peor perfil de seguridad, al que se añaden las reacciones adversas propias de lenvatinib. El tratamiento se administrará hasta progresión radiológica confirmada o toxicidad o hasta 2 años. Por el momento, no se aconseja el uso de inmunoterapia de forma secuencial en el tratamiento del cáncer de endometrio en base a la evidencia disponible.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

Los Laboratorios Titulares, 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), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), el Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO) y la Asociación de Afectadas de Cáncer de Ovario (ASACO) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Keytruda® (pembrolizumab)	Jemperli® (dostarlimab)	Keytruda® (pembrolizumab) en combinación con Lenvima® (lenvatinib)
Presentación	Keytruda® (pembrolizumab) se presenta como concentrado para solución para perfusión de 25 mg/ml, en viales de 4 ml.	Jemperli® (dostarlimab) está disponible como concentrado para solución para perfusión. El vial de 10 ml contiene 500 mg de dostarlimab.	Keytruda® (pembrolizumab) se presenta como concentrado para solución para perfusión de 25 mg/ml, en viales de 4 ml. Lenvima® (lenvatinib) se presenta como cápsulas duras de 4 mg y 10 mg.
Posología	La dosis recomendada de pembrolizumab en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas.	La dosis recomendada en monoterapia es de 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas durante los primeros 4 ciclos, seguidos de 1.000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.	La dosis recomendada de pembrolizumab en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. La dosis diaria recomendada de lenvatinib en combinación con pembrolizumab, es de 20 mg (dos cápsulas de 10 mg) por vía oral una vez al día.
Indicación aprobada en FT o no	Keytruda® (pembrolizumab) en monoterapia está indicado para el tratamiento de los siguientes tumores con MSI-H o dMMR en adultos con cáncer de endometrio avanzado o recurrente que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia.	Jemperli® (dostarlimab) está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) con pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR) / inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino	Keytruda® (pembrolizumab) en combinación con Lenvima® (lenvatinib), está indicado para el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente en mujeres adultas con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia.
Efectos adversos	Neumonía, anemia, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, reacción asociada a la perfusión, hipotiroidismo, hipertiroidismo, apetito disminuido, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia, insomnio, cefalea, mareo, neuropatía periférica, letargia, disgeusia, ojo seco, arritmia cardíaca (que incluye fibrilación auricular), hipertensión, disnea, tos, neumonitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, colitis, boca seca, prurito, erupción, reacciones cutáneas graves, eritema, dermatitis, piel seca, vitíligo, alopecia, eczema, dermatitis acneiforme, dolor musculoesquelético, artralgia,	Anemia, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, neumonitis, náuseas, diarrea, vómitos, colitis, pancreatitis, prurito, erupción, artralgia, mialgia, pirexia, escalofríos, incremento de las transaminasas, reacciones relacionadas con la perfusión	Infección del tracto urinario, neumonía, anemia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, reacción asociada a la perfusión, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo, tiroiditis, apetito disminuido, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia, insomnio, cefalea, disgeusia, mareo, neuropatía periférica, letargia, ojo seco, arritmia cardíaca (que incluye fibrilación auricular), hipertensión, disnea, tos, neumonitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, colitis, pancreatitis, gastritis, boca seca, hepatitis, erupción, prurito, reacciones cutáneas graves, dermatitis, piel seca,

	dolor en una extremidad, miositis, artritis, fatiga, astenia, edema, pirexia, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia, bilirrubina elevada en sangre, creatinina en sangre elevada		eritema, dermatitis acneiforme, alopecia, artralgia, dolor musculoesquelético, miositis, dolor en una extremidad, artritis, nefritis, fatiga, astenia, edema, pirexia, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, lipasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia
Utilización de recursos	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día y domiciliaria
Conveniencia**	Vía intravenosa	Vía intravenosa	Vía intravenosa pembrolizumab y vía oral lenvatinib
Otras características diferenciales	Antes de iniciar tratamiento se debe determinar el estado tumoral dMMR/MSI-H mediante una prueba validada.	Antes de iniciar tratamiento se debe determinar el estado tumoral dMMR/MSI-H mediante una prueba validada.	

Referencias

1. Sánchez Lorenzo L. Cáncer de endometrio-útero. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?showall=1&start=0> (17 Julio 2023).
2. 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
3. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Gianneli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(9):860-877.
4. Miller DS, Blessing JA, Drake RD, et al. A phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol.*2009;115(3):443-6.
5. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznik RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clin Radiol.* 2007 Jan;62(1):28-34; discussion 35-6. doi: 10.1016/j.crad.2006.06.015. PMID: 17145260.
6. Makker V, Green AK, Wenham RM, Mutch D, Davidson B, Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2017 Dec 2;4:19.
7. Pérez Montiel CA. Nueva clasificación molecular del carcinoma de endometrio: impacto en el diagnóstico histopatológico, tratamiento y pronóstico. *Medunab* 2022; 24 (3):365-374. DOI:10.29375/01237047.4015.
8. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol [Internet].* 2018;244:538-549. doi: <https://doi.org/10.1002/path.5034>
9. Mittica G, Ghisoni E, Giannone G, Aglietta M, Genta S, Valabrega G. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer: preclinical rationale and clinical activity. *Oncotarget.* 2017 Aug 8;8(52):90532-90544. doi: 10.18632/oncotarget.20042. PMID: 29163851; PMCID: PMC5685772.
10. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413. doi:10.1126/science.aan6733
11. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Cancer Genome Atlas Research Network . Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67-73. doi:10.1038/nature12113
12. Basil JB, Goodfellow PJ, Rader JS et al. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1758-1764.
13. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J ClinOncol.* 2007;25(33):5158-64.
14. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923.
15. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J GynaecolObstet* 2009; 105: 103-104.
16. Morice P et al. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.
17. Oncoguía Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO): Cáncer de endometrio. *Prog Obstet Ginecol.* 2017;60(3):274-302.
18. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) de Evaluación de Fármacos: Pembrolizumab (Keytruda®) en pacientes con cáncer de endometrio irrecesable o metastásico con pérdida del mecanismo de reparación de los errores en el emparejamiento de bases (dMMR, del inglés: mismatch repair deficiency) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, del inglés: microsatélite instability-high) que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Pembrolizumab_endometrio.pdf
19. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) de Evaluación de Fármacos: Dostarlimab (Jemperli®) indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) en recaída o avanzado con pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_dostarlimab_EC_dMMR_MSIH.pdf



20. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1), 2-30.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine Neoplasms. Versión 2.2021. <https://www.nccn.org/home>
22. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39. Disponible en: [https://www.annalsofcoloncology.org/article/S0923-7534\(20\)43129-1/fulltext](https://www.annalsofcoloncology.org/article/S0923-7534(20)43129-1/fulltext)
23. Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, Esteban C, Gaba L, Gómez C, Fidalgo JAP, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol*. 2022 Apr;24(4):625-634.
24. Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2360-2364. doi:10.1200/JCO.2002.08.1
25. Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, Rocereto TF. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2003;88(3):277-281. doi:10.1016/S0090-8258(02)00068-9.
26. Ficha Técnica de Jemperli® (dostarlimab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_es.pdf
27. Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
28. Lala M, Li TR, de Alwis DP, Sinha V, Mayawala K, Yamamoto N, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer*. 2020 May;131:68-75. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.016. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2021 Feb;144:400.
29. European Public Assessment Report de Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/003820/II/0109. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf
30. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2022;40(7):752-761. doi:10.1200/JCO.21.01874.
31. Protocolo Keynote-158. Product: MK-3475. Protocol/Amendment No.: 158-10. A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158). IND NUMBER: 127548 EudraCT NUMBER: 2015-002067-41. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.21.01874/suppl_file/protocol_JCO.21.01874.pdf
32. European Public Assessment Report de Jemperli® (dostarlimab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/005204/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report_en.pdf
33. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003777.
34. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 Study. *Ann. Oncol*. 2022; 33(9):929-938. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519>.
35. Antill Y, Kok PS, Robledo K, et al. Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A nonrandomized phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2021 Jun;9(6):e002255. doi: 10.1136/jitc-2020-002255.
36. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(11):2901-2905.
37. ESMO Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-294-1>
38. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl Med*. 2022 Feb 3; 386(5):437-448.
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for previously treated endometrial, biliary, colorectal, gastric or small intestine cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency (TA914). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta914>



40. Canada's Drugs and Health Technology Agency (CADTH). Pembrolizumab (KEYTRUDA) for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) endometrial cancer whose tumours have progressed following prior therapy and who have no satisfactory alternative treatment options, as monotherapy. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0280%20Keytruda%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf>
41. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-76.html>
42. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol* 2019; 155:406.
43. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;147(1):158-66.
44. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(5):964-78.
45. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V, et al. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: a retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol Rep* 2019;28:120-3.
46. Fleming GF: Second-line therapy for endometrial cancer: The need for better options. *J Clin Oncol*. 2015;33:3535-3540.
47. Gelsomino F et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Canc Treat Rev*. 2016;51:19-26.
48. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. RUBY Investigators. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334
49. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *NEJM*; Published online 27 March 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2302312
50. Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2786-2794. doi:10.1200/JCO.19.01021.
51. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, Schoenfeld JD, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Nivolumab Is Effective in Mismatch Repair-Deficient Noncolorectal Cancers: Results From Arm Z1D-A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):214-222. doi: 10.1200/JCO.19.00818.
52. Wei W, Ban X, Yang F, Huang Y, Li J, Cheng X, et al. Anlotinib plus sintilimab in patients with recurrent advanced endometrial cancer: A prospective open-label, single-arm, phase II clinical trial. *Ann. Oncol*. 2021, 32, S762.
53. European Public Assessment Report (EPAR) Keytruda® (pembrolizumab). Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0105. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0105-epar-assessment-report-variation_en.pdf
54. Fracasso PM, Blessing JA, Molpus KL, Adler LM, Sorosky JI, Rose PG. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):523-526. doi:10.1016/j.ygyno.2006.03.043.
55. Garcia AA, Blessing JA, Nolte S, Mannel RS; Gynecologic Oncology Group. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2008;111(1):22-26. doi:10.1016/j.ygyno.2008.06.013
56. Miller DS, Blessing JA, Lentz SS, Waggoner SE. A phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2002;87(3):247-251. doi:10.1006/gyno.2002.6804
57. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1-10.
58. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017;35:2535-2541.
59. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2981-92.
60. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1473-82.
61. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372: 2521-32.
62. Ficha Técnica de Lenvima® (lenvatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_es.pdf



Fe de erratas

Con fecha 26 de marzo de 2024, se ha corregido la siguiente errata:

En el apartado titulado pembrolizumab (keytruda®) en la página 3, se ha eliminado la siguiente frase:

De acuerdo a los modelos y simulación de las relaciones dosis/exposición de pembrolizumab, no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia o en la seguridad entre las dosis de 200 mg cada 3 semanas, de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y de 400 mg cada 6 semanas (27,28).

