

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-376/V1/07072025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con carboplatino y paclitaxel, para el tratamiento de primera línea del cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente en mujeres adultas que son candidatas a tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 07 de julio de 2025

Índice

Introducción	1
Pembrolizumab (Keytruda®)	3
Farmacología	3
Eficacia	4
Seguridad	8
Discusión	9
Conclusión	13
Grupo de expertos	15
Anexo	16
Referencias	19

Introducción

El cáncer de endometrio (CE) es una neoplasia del revestimiento epitelial interno del útero (1). Es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres en España, con una estimación de 7 428 nuevos casos diagnosticados en 2024 (2). En Europa, el CE presenta una incidencia de 12,9-20,2 casos/100 000 mujeres y una tasa de mortalidad baja: 2,0-2,7 muertes/100 000 casos. En países desarrollados es el cáncer ginecológico más frecuente. La tasa de mortalidad ha aumentado un 1,9 % anual, y se atribuye principalmente al aumento de la incidencia de obesidad (3). Otros factores de riesgo que pueden intervenir son la edad, la hipertensión, la hiperinsulinemia, la menopausia tardía, la exposición prolongada a estrógenos sin oposición (a menudo relacionada con nuliparidad e infertilidad asociadas con el síndrome de ovario poliquístico o el uso de tamoxifeno) y síndromes de predisposición hereditaria, siendo el más frecuente el síndrome de Lynch (3,4). El CE predomina en mujeres posmenopáusicas, más del 90 % de los casos se diagnostican en mujeres mayores de 50 años, con una mediana de edad de 63 años; sólo un 4 % de las pacientes son diagnosticadas antes de los 40 años (5).

El adenocarcinoma es el tipo histológico más común, que clásicamente se ha clasificado en las categorías histológicas de tipo 1 o tipo 2. Los tumores de tipo 1 son más comunes (70-80%) y menos agresivos, siendo la histología endometrioide la más frecuente. Los tumores de tipo 2 suelen tener un peor pronóstico, a menudo presentan histología no

endometriode (por ejemplo, de células claras y células serosas) y no están claramente asociados con la estimulación estrogénica (6).

En CE se han descrito múltiples alteraciones moleculares (7). 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 (8):

1. Ultramutado: con mutaciones en el dominio exonucleasa del gen de la polimerasa épsilon (POLEmut) y muy alta frecuencia de mutaciones somáticas (más de 100 por megabase [Mb]).
2. Hipermutado: con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H, del inglés, *Microsatellite Instability High*), debido a deficiencias en el sistema de reparación de apareamientos erróneos (*deficiency Mismatch Repair* o dMMR) y alta frecuencia de mutaciones (más de 10 por Mb).
3. Bajo número de copias (TP53 no mutado), con genoma relativamente estable.
4. Alto número de copias (seroso-like o TP53 mutado).

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 el de peor pronóstico (9). 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 la detección de mutaciones y expresión de proteínas en POLE, de p53 y de las 4 proteínas reparadoras del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). Estas últimas 4 proteínas forman parte del sistema de reparación de apareamientos erróneos (MMR) (10). 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 (11,12).

Según las principales guías de práctica clínica (3,13–16), la mayoría de las pacientes con CE se diagnostican en estadios tempranos (estadio I o II) y reciben cirugía (histerectomía total y anexectomía bilateral) como tratamiento. Aproximadamente el 20 % de las pacientes se diagnostican con CE avanzado o metastásico de alto riesgo (estadios III o IV), donde debe considerarse el tratamiento quirúrgico con el objetivo de una resección completa. El pronóstico de las pacientes con CE avanzado o recurrente depende de la localización y subtipo molecular, edad, comorbilidades, estado general, las recaídas y el perfil histológico (17,18).

En casos muy determinados, para pacientes con tumores de histología endometriode de bajo grado, G1-2, con receptores hormonales y enfermedad de bajo volumen, la terapia hormonal puede ser una opción en pacientes clínicamente inoperables o que no desean someterse a tratamiento quirúrgico (3). Los más utilizados son los progestágenos (acetato de megestrol o acetato de medroxiprogesterona). Otras alternativas incluyen tamoxifeno, fulvestrant e inhibidores de la aromatasa, aunque no se encuentran autorizados para esta indicación.

Para el tratamiento de CE recurrente no susceptible de cirugía o radioterapia, la opción de terapia sistémica que existía antes de la llegada de la inmunoterapia ha sido la quimioterapia. Sobre la base de los resultados del estudio *GOG 209* (19), el carboplatino-paclitaxel es el régimen más utilizado como tratamiento sistémico de quimioterapia para pacientes con CE primario avanzado o recurrente, independientemente del estado del sistema MMR, no dispone de autorización específica en esta indicación y se utiliza fuera de ficha técnica.

Recientemente se han autorizado distintas combinaciones de inhibidores del checkpoint inmunológico (ICI) con quimioterapia (QT) con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultas con CE avanzado o recurrente que son candidatas a tratamiento sistémico, incluyendo la combinación de dostarlimab + QT, durvalumab +/- olaparib + QT y la combinación de pembrolizumab + QT (objeto de este IPT).

Para la falta de respuesta o recaídas posteriores, las opciones disponibles incluyen dostarlimab o pembrolizumab en monoterapia para pacientes con marcadores dMMR/MSI-H; o la combinación de pembrolizumab con lenvatinib,

independientemente del estado de MMR. La reexposición con quimioterapia basada en platino puede considerarse una opción para pacientes seleccionados que recaen después de > 6 meses desde la última quimioterapia basada en platino. Las opciones paliativas, como los taxanos y doxorubicina, muestran una actividad moderada, aunque no se encuentran autorizados para esta indicación.

Al igual que en el resto de los 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 en la enfermedad sobre aspectos comunes como la obesidad, estilos de vida y nutrición (7).

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente en mujeres adultas que son candidatas a tratamiento sistémico.

Cuenta además con otras indicaciones en cáncer de endometrio que no son objeto de este IPT:

- Pembrolizumab, en combinación con lenvatinib, 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.
- Pembrolizumab, en monoterapia, para el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente con MSI-H o dMMR 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.

También cuenta con otras indicaciones en diversos tipos de cáncer: melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma de Hodgkin clásico, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células renales, carcinoma de esófago, cáncer de mama triple negativo, cáncer de cuello uterino, adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, carcinoma de vías biliares y diversos tumores sólidos con MSI-H/dMMR (20).

Se presenta en forma de concentrado para solución para perfusión. La dosis recomendada en adultos es de 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. No se recomiendan reducciones de la dosis de pembrolizumab, si bien, el tratamiento se debe suspender temporal o definitivamente para controlar las reacciones adversas tal y como se describe en su ficha técnica. Cuando se administra en combinación con quimioterapia intravenosa, se debe administrar primero pembrolizumab. Para utilizar en combinación con carboplatino y paclitaxel, se deben consultar sus respectivas fichas técnicas. En el estudio en pacientes con cáncer de endometrio, las dosis utilizadas fueron: pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m² y carboplatino AUC 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido por pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas hasta 14 ciclos (20).

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia, se debe usar con precaución en pacientes ≥75 años después de la valoración cuidadosa de la posible relación riesgo-beneficio de forma individual (20).

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada (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 la unión del receptor PD-1 a sus ligandos, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral (20).

Eficacia

La eficacia de pembrolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino en cáncer de endometrio, se investigó en el estudio KEYNOTE-868 (NGR-GY018), un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (NCT03914612) (21,22).

El estudio incluyó mujeres adultas (≥ 18 años) con cáncer de endometrio avanzado (estadios III, IVA con enfermedad medible o IVB con o sin enfermedad medible) o recurrente y con ECOG PS 0-2. Se incluyeron tanto pacientes con tumores dMMR (*deficient mismatch repair*) como con tumores pMMR (*proficient mismatch repair*). Las pacientes no habían recibido tratamiento sistémico previo o habían recibido quimioterapia previa en el contexto del tratamiento adyuvante, siempre que su intervalo libre de quimioterapia fuese de al menos 12 meses. También se permitió el tratamiento previo con radioterapia si había concluido al menos 4 semanas antes del comienzo del estudio; y con terapia hormonal si se había interrumpido al menos 3 semanas antes del comienzo del estudio. No se permitió la cirugía de intervalo o citoreductora tras el inicio del tratamiento de estudio y antes de la documentación de la progresión de la enfermedad. Se permitió la participación de pacientes con neoplasias previas o concurrentes cuya historia natural o tratamiento no tuviera el potencial de interferir con la evaluación de seguridad o eficacia del régimen en investigación. También se permitió participar a pacientes con metástasis cerebrales tratadas, sin evidencia de progresión, si habían permanecido sin tratamiento con corticosteroides durante al menos 4 semanas y se habían mantenido clínicamente estables.

Se excluyeron las pacientes con sarcoma endometrial, carcinosarcoma o pacientes con enfermedad autoinmune activa o con una enfermedad que precisara inmunosupresión, así como pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia. También se excluyeron las pacientes previamente tratadas con inhibidores de PD-1/PD-L1 o de CTLA-4.

Las pacientes fueron aleatorizadas en proporción 1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m² y carboplatino AUC 5 mg/ml/min durante 6 ciclos de 3 semanas, seguido por pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas hasta 14 ciclos de 6 semanas.
- Placebo cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m² y carboplatino AUC 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido por placebo cada 6 semanas hasta 14 ciclos.

Todos los medicamentos se administraron mediante perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de tratamiento. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 20 ciclos (hasta aproximadamente 24 meses). A las pacientes con enfermedad medible que tenían enfermedad estable o respuesta parcial, definida por los criterios RECIST al finalizar el ciclo 6, se les permitió continuar recibiendo paclitaxel y carboplatino con pembrolizumab o placebo hasta 10 ciclos, a criterio del investigador. Se permitió la sustitución de paclitaxel por docetaxel o nab-paclitaxel para aquellas pacientes que presentasen una reacción a paclitaxel y no pudiesen retomar el tratamiento con el mismo. La valoración del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante los primeros 9 meses y posteriormente cada 12 semanas.

La aleatorización se estratificó según el estado de MMR (dMMR vs. pMMR), el estado funcional ECOG (0 o 1 vs. 2) y quimioterapia adyuvante previa (sí vs. no).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST 1.1 en dos poblaciones distintas: dMMR y pMMR. Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR), evaluadas por el investigador o por revisión central independiente ciega (BICR, por sus siglas en inglés: *Blinded Independent Central Review*), así como la supervivencia global (SG) en las poblaciones dMMR y pMMR. Además, para la población con tumores pMMR, se incluyeron variables reportadas por el paciente y de calidad de vida, medidas por la escala FACT-En-TOI y las subescalas PROMIS de fatiga y función física (PROMIS-fatigue y PROMIS-physical function).

El análisis principal se llevó a cabo por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) en dos cohortes independientes: en las poblaciones dMMR y pMMR. El error de tipo 1 se controló a un nivel alfa unilateral de 0,0125 para cada población (dMMR y pMMR), sumando un error alfa unilateral total de 0,025. Si se rechazaba la hipótesis nula en una de las poblaciones antes de que se analizase la otra, el error alfa completo de ésta (0,0125) se transfería al análisis en la otra población (que sería analizada, en este caso, con un error alfa total de 0,025) (21).

Se aleatorizaron un total de 810 mujeres, de las cuales 222 (27%) tenían estado tumoral dMMR y 588 (73%) tenían estado tumoral pMMR. En la población pMMR, 294 pacientes fueron aleatorizadas cada grupo de tratamiento, de las cuales, 19 del grupo pembrolizumab y 22 del grupo placebo, no llegaron a recibir tratamiento. En la población dMMR, fueron aleatorizadas al grupo pembrolizumab 110 pacientes y al grupo placebo 112, de las cuales, 3 y 7, respectivamente, no llegaron a recibir tratamiento (21).

Las características de la población dMMR fueron: mediana de edad de 66,1 años (rango: 37 a 86), 55,4% de 65 años o más; 79,3% de raza blanca, 8,6% de raza negra y 3,2% de raza asiática; 5,0% hispanas o latinas; 64,0% con ECOG PS 0; 33,3% con ECOG PS 1 y 2,7% con ECOG PS 2. El 60,8% tenía enfermedad recurrente y el 39,2% enfermedad primaria o persistente; el 5,4% recibió quimioterapia previa adyuvante y el 43,2% recibió radioterapia previa. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrioide (24,3% de grado 1, 42,8% de grado 2 y 14,0% de grado 3), adenocarcinoma no especificado de otra manera (NOS, por sus siglas en inglés) (10,8%) y otros (8,2%, incluyendo indiferenciados, serosos y epiteliales mixtos). En la población dMMR, se utilizaron varias categorías de medicamentos concomitantes con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo pembrolizumab en comparación con el grupo placebo, incluyendo antidiarreicos, inflamatorios o antiinfecciosos intestinales, tratamientos para la diabetes, suplementos minerales, otros productos para el tracto alimenticio y el metabolismo, antibacterianos para uso sistémico, antitrombóticos, agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, agentes modificadores de lípidos y preparaciones dermatológicas (21).

Las características de la población pMMR fueron: mediana de edad de 66,1 años (rango: 29 a 94), 54,1% de 65 años o más; 72,1% de raza blanca, 16,3% de raza negra y 5,3% de raza asiática; 6,0% hispanas o latinas; 67,2% con ECOG PS 0; 29,8% con ECOG PS 1 y 3,1% con ECOG PS 2. El 56,3% tenía enfermedad recurrente y el 43,7% tenía enfermedad primaria o persistente; el 25,5% recibió quimioterapia previa adyuvante y el 41,2% recibió radioterapia previa. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrioide (17,0% de grado 1, 18,7% de grado 2 y 16,2% de grado 3), seroso (26,4%), adenocarcinoma NOS (10,0%), carcinoma de células claras (6,6%) y otros (4,9% incluidos epiteliales mixtos e indiferenciados). En la población pMMR, el uso de medicación concomitante se mantuvo balanceado entre ambos brazos de tratamiento, excepto por una incidencia $\geq 10\%$ en el brazo pembrolizumab de utilización de antidiarreicos, anti-inflamatorios o anti-infecciosos intestinales y tratamientos para la tiroides (21).

Entre los pacientes que discontinuaron el tratamiento en ambas poblaciones, una proporción mayor de pacientes del grupo placebo inició una terapia antineoplásica posterior en comparación con el grupo pembrolizumab (pMMR: 68% vs. 46,2%; dMMR: 66,2% vs. 42,6%). El uso posterior de inhibidores de PD-1/PD-L1 fue mayor en el brazo placebo en ambas poblaciones. En la población pMMR hubo más pacientes que recibieron fármacos antiangiogénicos que en la población dMMR, siendo la proporción de pacientes que los utilizaron mayor en el brazo placebo (41,4%) que en el brazo pembrolizumab (21,1%).

Se dispone de los resultados del análisis intermedio, con una mediana de seguimiento de 8,7 meses (rango: 0,1 a 37,2) para la población pMMR y de 13,6 meses (rango: 0,6 a 39,4) para la población dMMR. Los resultados de eficacia en ambas poblaciones se muestran en la tabla A1 (anexo). El ensayo mostró mejoras estadísticamente significativas en la SLP en las pacientes aleatorizadas a pembrolizumab + QT, en comparación con aquellas que recibieron placebo + QT, en ambas cohortes. En la cohorte pMMR, las medianas de SLP fueron de 13,1 y 8,7 meses en los grupos pembrolizumab y placebo, respectivamente (HR=0,57; IC 95%: 0,44 a 0,74; $p<0,0001$). En la cohorte dMMR, la mediana de SLP no se alcanzó en el grupo tratado con pembrolizumab y fue de 8,3 meses en el grupo placebo (HR=0,34; IC 95%: 0,22 a 0,53; $p<0,0001$). Las figuras 1 y 2 muestran las curvas de Kaplan Meier para la SLP en las poblaciones pMMR y dMMR, respectivamente. En el

momento del análisis intermedio para la SLP, se realizó el análisis intermedio de futilidad para la SG y los resultados fueron inmaduros, solo se habían producido el 27,2% de los eventos necesarios en la población pMMR y el 18% de los eventos necesarios en la población dMMR para el análisis final, por lo que la SG no fue evaluada formalmente en este momento. El HR de la SG fue de 0,79 (IC 95%: 0,53-1,17) en la población pMMR y de 0,55 (IC 95%: 0,25-1,19) en la población dMMR.

Las variables reportadas por el paciente se evaluaron únicamente en la población pMMR. Ambos grupos de tratamiento mostraron un empeoramiento en las puntuaciones FACT-En TOI y las escalas PROMIS de función física y de fatiga.

La supervivencia libre de progresión con el tratamiento posterior a la primera progresión durante el estudio (SLP2), se midió como una variable exploratoria. En la población pMMR, las medianas de SLP2 fueron de 27,96 (IC 95%: 19,4-NA) y 19,32 meses (IC 95%: 15,61-25,46) en los grupos pembrolizumab y placebo, respectivamente, con un HR=0,68 (IC 95%: 0,48-0,97). En la población dMMR, las medianas de SLP2 no se alcanzaron en ninguno de los grupos de tratamiento; el HR fue de 0,31 (IC 95%: 0,16 a 0,62). Otra variable exploratoria fue la neurotoxicidad o neuropatía periférica, analizadas mediante las puntuaciones FACT/GOG-Ntx y FACT GP5 en la población pMMR. Ambos grupos presentaron un empeoramiento en estas escalas, con resultados similares en general (21).

Aproximadamente el 70% de los pacientes de la población pMMR y el 82% de la población dMMR presentaban marcador PD-L1 positivo ($\text{CPS} \geq 1$); el análisis de SLP y SG en función del estado de PD-L1 mostró resultados comparables en ambos subgrupos, con una mejoría asociada a la combinación de quimioterapia y pembrolizumab en comparación con placebo, tanto en pacientes con un $\text{CPS} < 1$ como en aquellas con un $\text{CPS} \geq 1$ (21).

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población pMMR en el momento del análisis intermedio

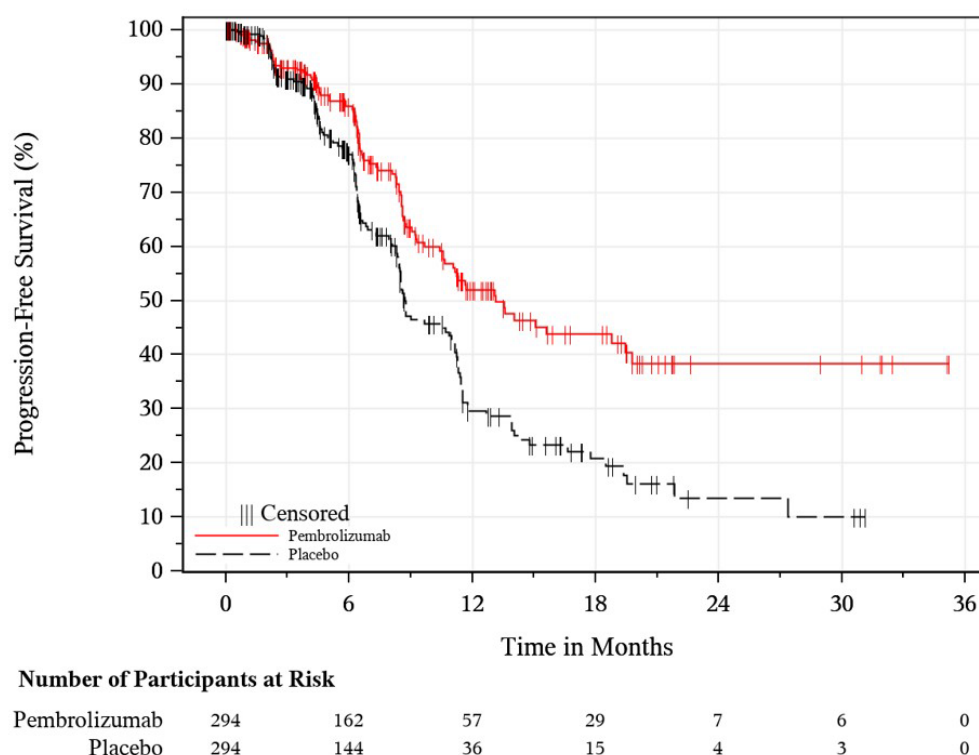
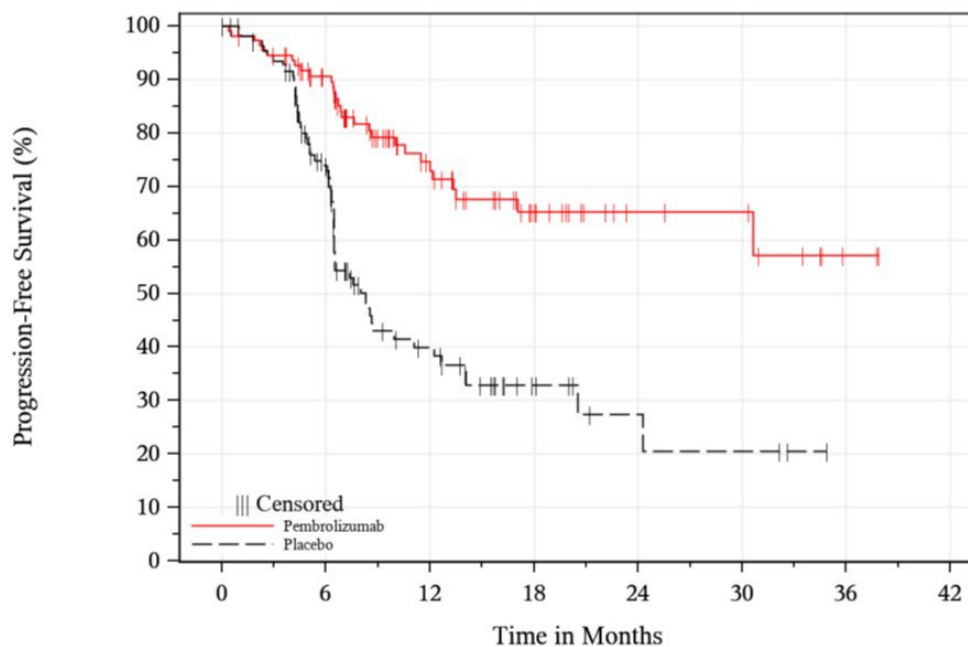


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población dMMR en el momento del análisis intermedio.



Se llevó a cabo un análisis de subgrupos, no obstante, éste no estaba pre-especificado, por lo que debe ser interpretado con precaución. En la población pMMR, los resultados de los distintos subgrupos en términos de SLP son en general consistentes con el resultado principal, a excepción de los subgrupos de pacientes que habían recibido previamente quimioterapia, radioterapia o que presentaban enfermedad recurrente o persistente, en los que el beneficio obtenido parece de menor magnitud. En el caso de la población dMMR, los resultados del análisis de subgrupos fueron consistentes con el análisis principal sin excepciones (21).

Por petición del CHMP, se proporcionó un análisis descriptivo no pre-especificado con 9 meses de seguimiento adicionales: mediana de duración de seguimiento de 15,3 meses (rango: 0,5 a 45,6) para la población pMMR y 19,2 meses (rango: 0,6 a 47,4) para la población dMMR. Para la población pMMR, las medianas de SLP en el análisis actualizado fueron de 11,4 y 10,6 meses en los grupos pembrolizumab y placebo, respectivamente, con un HR=0,74 (IC 95%: 0,60 a 0,91). Las medianas de SG fueron de 28,9 y 28,7 meses, respectivamente, con un HR=0,80 (IC 95%: 0,59 a 1,08). La TRO fue del 72,3% (IC 95%: 66,0 a 78,1) y del 59,0% (IC 95%: 52,5 a 65,3), respectivamente, y la mediana de la DR de 2,3 meses en ambos grupos de tratamiento.

Para la población dMMR, la mediana de SLP en el análisis actualizado no se alcanzó en el grupo pembrolizumab y fue de 8,3 meses en el grupo placebo, con un HR=0,35 (IC 95%: 0,23 a 0,52). La mediana de SG tampoco se alcanzó en el grupo pembrolizumab y fue de 42,7 meses en el grupo placebo, con un HR=0,57 (IC 95%: 0,31 a 1,04). La TRO fue del 82,1% (IC 95%: 72,9 a 89,2) y del 71,6% (IC 95%: 61,4 a 80,4), en los grupos pembrolizumab y placebo, respectivamente, y la mediana de la DR no se alcanzó en el grupo pembrolizumab y fue de 4,8 meses en el grupo placebo.

Seguridad

El perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel en el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado o recurrente en adultos candidatos a terapia sistémica, está basado en los resultados del análisis intermedio del estudio KEYNOTE-868/NRG 018, junto con su actualización posterior, que incluyó nueve meses de seguimiento adicionales. Además, se disponen de datos agrupados de pembrolizumab en combinación con quimioterapia de múltiples indicaciones autorizadas, así como de pembrolizumab en monoterapia.

En la fecha de corte de datos, en la población pMMR, 275 pacientes habían recibido al menos una dosis de pembrolizumab + QT y 272 al menos una dosis de placebo + QT. En la población dMMR, 107 pacientes habían recibido al menos una dosis de pembrolizumab + QT y 105 al menos una dosis de placebo + QT. En total, en ambas poblaciones, la mediana de exposición fue de 170,0 y 127,0 días, en los grupos pembrolizumab y placebo, respectivamente.

La mayoría de los pacientes presentaron al menos un EA: el 98,4% en el grupo pembrolizumab + QT y el 99,5% en el grupo placebo + QT. Presentaron EA relacionados con el tratamiento el 95,5% y 95,0% de los pacientes, respectivamente. Se reportaron EA de grado 3-5 en el 58,9% y 46,2% de los pacientes, respectivamente y EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento en el 45,0% y 31,8% de los pacientes. Presentaron EA graves el 34,6% y 19,4% de los pacientes y EA graves relacionados con el tratamiento el 21,5% y 11,4% de los pacientes.

Los EA más frecuentes (>30%) fueron: fatiga (67,3% vs. 59,9% en los grupos pembrolizumab + QT vs. placebo + QT, respectivamente), anemia (55,5% vs. 54,4%), alopecia (54,2% vs. 56,5%), náuseas (47,9% vs. 43,8%), estreñimiento (45,8% vs. 40,8%), diarrea (38,7% vs. 34,2%), neuropatía periférica sensorial (36,1% vs. 38,5%), neuropatía periférica (31,9% vs. 28,6%) y recuento de leucocitos disminuido (31,2% vs. 33,4%). Ningún EA se reportó con una incidencia mayor (diferencia $\geq 10\%$) en el grupo pembrolizumab + QT con respecto a placebo + QT.

Los EA de grado 3-5 más frecuentes (>5%) fueron: anemia (15,4% vs. 10,1%), recuento de neutrófilos disminuido (13,4% vs. 13,0%), recuento de leucocitos disminuido (8,6% vs. 7,7%) y recuento de linfocitos disminuido (6,0% vs. 4,5%).

Los EA graves más frecuentes fueron anemia (4,2% vs. 3,4%), neutropenia febril (2,9% vs. 1,3%), infección del tracto urinario (2,1% vs. 1,6%) y disminución del recuento de leucocitos (2,1% vs. 1,1%). La diferencia entre grupos de tratamiento no superó el 2% en ningún EA grave individual.

En la población pMMR, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a EA fue del 13,1% en el grupo pembrolizumab + QT y 6,3% en el grupo placebo + QT. La proporción de pacientes que discontinuaron cada agente quimioterapéutico fue similar en ambos grupos (21). En la población dMMR, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a EA fue del 15,9% en el grupo pembrolizumab + QT y del 5,7% en el grupo placebo + QT. La proporción de pacientes que discontinuaron cada agente individual fue superior en el grupo pembrolizumab + QT que en el grupo placebo + QT:

- Pembrolizumab/placebo: 15,0% y 5,7%, respectivamente.
- Paclitaxel: 16,0% y 11,4%, respectivamente.
- Carboplatino: 11,2% y 5,7%, respectivamente.

En total, durante el estudio fallecieron 6 pacientes (1,6%) del grupo pembrolizumab + QT y 4 pacientes (1,1%) del grupo placebo + QT. Un paciente (0,3%) del grupo pembrolizumab + QT y dos (0,5%) del grupo placebo + QT fallecieron debido a EA adversos relacionados con el tratamiento. La causa de la muerte del paciente del grupo pembrolizumab + QT fue parada cardíaca. Con la última actualización, el número de fallecimientos totales en el grupo placebo + QT fue de 6 (2 más que en el análisis intermedio) y de 10 en el grupo pembrolizumab + QT (4 más que en el análisis intermedio), de los cuales, 3 se consideraron relacionados con el tratamiento (2 por parada cardíaca y 1 por sepsis).

La mayor parte de las anomalías de laboratorio que se presentaron con la combinación de pembrolizumab + QT fueron de grado 1 o 2 y consistentes con los datos agrupados de pembrolizumab + QT en otras indicaciones. Las anomalías de laboratorio de grado 3-4 más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) fueron descenso de los niveles de hemoglobina (13,7%), disminución del recuento de linfocitos (12,4%) y de neutrófilos (11,8%).

El EA de especial interés que se presentó con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la perfusión, con incidencia similar en ambos brazos de tratamiento (17,2% en cada uno). La mayoría fueron de grado 1 o 2 y manejables con la práctica clínica estándar. El hipertiroidismo fue más común en el brazo de pembrolizumab + QT (6,5%) que en el brazo placebo + QT (2,7%). No se identificó ningún EA inmunomediado nuevo asociado causalmente a pembrolizumab durante este estudio.

Entre los pacientes de edad ≥ 75 años tratados con pembrolizumab + QT, se reportó una mayor tasa de EA de grado 3-5, EA de grado 3-5 relacionados con la enfermedad, EA graves y EA graves relacionados con la enfermedad en comparación con pacientes de menor edad. Un patrón similar se observó en la población agrupada de otras indicaciones de pembrolizumab + QT y pembrolizumab monoterapia, aunque con diferencias menores entre ambos grupos de edad. Estas diferencias no se observaron en el grupo placebo + QT.

Discusión

Pembrolizumab, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente en mujeres adultas que son candidatas a tratamiento sistémico (20). Los datos de eficacia y seguridad en esta indicación proceden fundamentalmente del estudio KEYNOTE-868, previamente descrito.

El diseño del estudio KEYNOTE-868, así como su plan de análisis estadístico, se considera adecuado. Teniendo en cuenta el valor predictivo del estado dMMR/MSI-H para la actividad de los inhibidores de PD-1/PD-L1, la estratificación y separación del análisis en dos subpoblaciones (dMMR y pMMR) es apropiada. La principal limitación del estudio radica en el hecho de que se rompiera el enmascaramiento tras el análisis intermedio, lo que resultó en la interrupción prematura del estudio de la mayor parte de los pacientes del grupo control, antes incluso de que se produjera la progresión de la enfermedad. Algunos de estos pacientes comenzaron a recibir un inhibidor de PD-1/PD-L1 junto con el régimen de quimioterapia. Esto limita la interpretabilidad de cualquier resultado posterior a este análisis intermedio, esperándose un sesgo a favor del grupo control. Por estos motivos, el análisis final del estudio no se va a llevar a cabo. En el momento del análisis intermedio, la madurez de los datos de SLP era del 39,1% para la población pMMR y del 40% para la población dMMR, por lo que los datos de este análisis intermedio son inmaduros (21).

Los resultados del análisis intermedio del estudio KEYNOTE-868 demostraron la superioridad, en términos de SLP, de la combinación de pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel en comparación con placebo, carboplatino y paclitaxel. Los resultados fueron estadísticamente significativos en ambas poblaciones analizadas, observándose una mayor magnitud del efecto en la población dMMR. El HR fue de 0,57 (IC 95%: 0,44-0,74) en la población pMMR y de 0,34 (0,22-0,53) en la población dMMR. En ambas poblaciones, las mejoras en SLP observadas se consideran clínicamente relevantes. Utilizando la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS), en ambas poblaciones se obtiene una puntuación de 4, que se corresponde con un beneficio clínico sustancial (23,24).

Las variables secundarias, incluyendo la SG, no fueron incluidas en la estrategia de control de multiplicidad y, por lo tanto, su análisis es únicamente descriptivo. Sin embargo, sus resultados proporcionan apoyo al análisis principal, observándose una tendencia a favor del grupo pembrolizumab en ambas poblaciones para todas las variables secundarias estudiadas. Algo similar ocurre con la SLP2, que se midió como una variable exploratoria y que también mostró resultados a favor del grupo pembrolizumab en ambas poblaciones. El análisis de subgrupos mostró resultados

por lo general consistentes con el resultado principal, si bien se trata de un análisis no preespecificado. Por último, a pesar de que probablemente contenga un sesgo a favor del grupo placebo por los problemas previamente descritos, el resultado del análisis actualizado, con 9 meses de seguimiento adicional, continuó siendo favorable al grupo pembrolizumab en ambas poblaciones.

El perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel en esta población de pacientes está en línea con el perfil ya conocido de otros regímenes de pembrolizumab en combinación con quimioterapia, sin que se hayan identificado nuevas señales de seguridad. La adición de pembrolizumab a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel resultó en un incremento de los EA de grado 3-5 y los EA graves, así como en la interrupción del tratamiento debida a EA.

El estándar de tratamiento actual en primera línea para pacientes con CE en estadio III y IVA con enfermedad recurrente comprende quimioterapia basada en platino, con la combinación de carboplatino y paclitaxel como el régimen preferido, aunque no se dispone de una autorización formal en esta indicación (3,14). A pesar de que la combinación de cisplatino, paclitaxel y doxorubicina tiene una eficacia similar a carboplatino y paclitaxel, de acuerdo con los resultados del estudio GOG 209, presenta mayor toxicidad, por lo que no se utiliza habitualmente (19).

Los progestágenos se han aplicado como tratamiento sistémico para el tratamiento de CE en etapa avanzada o recurrente para pacientes seleccionadas (con histología endometriode de bajo grado, expresión positiva de receptores hormonales y progresión lenta de la enfermedad), aunque existe evidencia limitada sobre la predicción de respuesta con biomarcadores y toxicidad. Se dispone de una revisión sistemática y metaanálisis por efectos aleatorios, que tenía como objetivo determinar la eficacia y toxicidad de la terapia con progestágenos en etapa avanzada y CE recurrente e investigar el valor de los biomarcadores predictivos (25). La respuesta a la terapia hormonal puede predecirse por la presencia del receptor de estrógenos (RE) y de progesterona (PgR) en las células tumorales. Un número limitado de estudios ha evaluado la respuesta a la terapia con progestágenos estratificada por estado de PR, pero las tasas de respuesta varían sustancialmente y, por lo tanto, las implicaciones para la práctica clínica no están claras. Se incluyeron 26 estudios (1639 pacientes). La TRG del tratamiento con progestágenos fue del 30% (IC 95%: 25 a 36), y la tasa de beneficio clínico fue del 52% (IC 95%: 42 a 61). En el CE con PR positivo, la TRG fue del 55%, en comparación con el 12% en la enfermedad con PR negativo (diferencia de riesgo del 43%; IC 95%: 15 a 71). Se produjo toxicidad grave en el 6,5% de las pacientes. Este tratamiento presentó una baja toxicidad y alta TRG en la enfermedad PR positiva, población donde podría obtenerse el mayor beneficio. Sin embargo, no está claro el papel de la expresión de PR en relación con la SLP y la SG. En otras revisiones, el efecto de los progestágenos en términos de SG se ha considerado negligible, por lo que se requieren más estudios prospectivos que determinen el valor real del tratamiento con progestágenos en CE avanzado o recurrente (26).

Además de pembrolizumab, existen otros ICI que tienen autorización en la UE para el tratamiento sistémico de primera línea del cáncer de endometrio avanzado o recurrente, en combinación con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel: dostarlimab y durvalumab +/- olaparib.

Dostarlimab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída y que son candidatas a terapia sistémica (27). Su eficacia y seguridad en esta indicación se analizó en el estudio RUBY, un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (+ carboplatino y paclitaxel). El estudio incluyó un total de 494 pacientes, de los cuales 118 presentaban estado dMMR/MSI-H, siendo el estado de MMR un factor de estratificación. Las variables principales de eficacia fueron la SLP, evaluada por el investigador, en pacientes con dMMR/MSI-H y en la población total; y la SG en la población total. Con una mediana de seguimiento de 25 meses, el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en SLP en la población total, con HR=0,64 (IC 95%: 0,51 a 0,80; p<0,0001), siendo las medianas de SLP de 11,8 meses en el grupo dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel y 7,9 meses en el grupo placebo con carboplatino y paclitaxel. En la población dMMR/MSI-H, también se demostró una mejora

estadísticamente significativa en SLP: la mediana de SLP no se alcanzó en el grupo dostarlimab + carboplatino y paclitaxel y fue de 7,7 meses en el grupo placebo + carboplatino y paclitaxel (HR=0,28; IC 95%: 0,16 a 0,50; $p<0,0001$). Los resultados de SLP en la población con pMMR/MSS proceden de un análisis de subgrupos exploratorio preespecificado, siendo las medianas de SLP de 9,9 meses en el grupo dostarlimab + carboplatino y paclitaxel y 7,9 meses en el grupo placebo + carboplatino y paclitaxel (HR=0,76; IC 95%: 0,60 a 0,98). Se dispone de resultados de SG procedentes del segundo análisis intermedio, con una mediana de seguimiento de 37 meses (considerado este como el análisis final para la SG). En la población total, las medianas de SG fueron de 44,6 y 28,2 meses en los grupos dostarlimab y placebo, respectivamente (HR=0,69; IC 95%: 0,54 a 0,89; $p=0,0020$), siendo estos resultados estadísticamente significativos. En la población dMMR/MSI-H, la mediana de SG no se alcanzó en el grupo dostarlimab y fue de 31,4 meses en el grupo placebo (HR=0,32; IC 95%: 0,17 a 0,63); no se llevó a cabo una prueba de hipótesis para la SG en esta población, por lo que no se dispone de un valor de p . En el análisis de subgrupos, el HR para la SG en la población pMMR/MSS fue de 0,79 (IC 95%: 0,59 a 1,04), con medianas de SG de 34 y 27 meses para los grupos dostarlimab y placebo, respectivamente (27,28). En la escala ESMO-MCBS, dostarlimab, en combinación con carboplatino y paclitaxel, obtiene una puntuación de 4, correspondiente a un beneficio clínico sustancial, tanto para la población dMMR/MSI-H (según el formulario 2b) como para la población total (según el formulario 2a) (29,30).

Durvalumab, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultas con CE primario avanzado o recurrente que son candidatas a terapia sistémica, seguido de tratamiento de mantenimiento con durvalumab en monoterapia en CE con dMMR, o en combinación con olaparib en CE con pMMR (31). Su eficacia y seguridad en esta indicación se analizó en el estudio DUO-E, un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Consistió en un ensayo de 3 brazos:

- Brazo 1: paclitaxel y carboplatino (junto con placebo de durvalumab), seguido de mantenimiento con placebo de durvalumab y placebo de olaparib.
- Brazo 2: Durvalumab junto con paclitaxel y carboplatino seguido de mantenimiento con durvalumab (junto con placebo de olaparib).
- Brazo 3: durvalumab junto con paclitaxel y carboplatino seguido de mantenimiento con durvalumab y olaparib.

Al igual que en los ensayos de pembrolizumab y dostarlimab, el estado de MMR fue un factor de estratificación. El ensayo incluyó 718 pacientes, de las cuales 575 tenían tumores pMMR y 143 dMMR. La variable principal fue la SLP en la población total (ITT) evaluada por el investigador. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en la población ITT para el brazo 3 en comparación con el brazo 1 (HR=0,55; IC 95%: 0,43 a 0,69; $p<0,0001$) y para el brazo 2 en comparación con el brazo 1 (HR=0,71; IC 95%: 0,57 a 0,89; $p=0,003$). Los resultados de SLP en las poblaciones dMMR y pMMR proceden de un análisis de subgrupos preespecificado, mientras que los resultados de SG en ambas poblaciones proceden de un análisis de subgrupos post-hoc (si bien hay un análisis de subgrupos pre-especificado para la SG en el momento del análisis final, con mayor madurez). En la población dMMR, la mediana de SLP no se alcanzó en el grupo durvalumab + QT y fue de 7,0 meses en el grupo placebo + QT (HR=0,42; IC 95%: 0,22 a 0,80). La mediana de SG no se había alcanzado en el primer análisis intermedio y era de 23,7 meses en el grupo placebo + QT (HR=0,34; IC 95%: 0,13 a 0,79). En la población pMMR, la mediana de SLP fue de 15 meses en el grupo durvalumab + QT + olaparib y de 9,7 meses en el grupo placebo + QT (HR=0,57; IC 95%: 0,44 a 0,73). La mediana de SG no se alcanzó en el grupo durvalumab + QT + olaparib y fue de 25,9 meses en el grupo placebo + QT (HR=0,69; IC 95%: 0,47 a 1,00) (31). En la escala ESMO-MCBS, utilizando el formulario 2b en la población global, durvalumab, en combinación con carboplatino y paclitaxel obtiene una puntuación de 3 y, en combinación con carboplatino, paclitaxel y olaparib, una puntuación de 4 (32,33).

Una conclusión relevante de todos estos estudios es que, en todos los casos, la combinación de inmunoterapia con la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, aumenta la SLP tanto en pacientes con tumores con dMMR como con pMMR; siendo el efecto de mayor magnitud en los primeros.

No existen comparaciones directas entre durvalumab +/- olaparib, pembrolizumab y dostarlimab combinados con QT en esta patología, por lo que sólo cabe hacer comparaciones indirectas entre los estudios previamente descritos. Todos estos ensayos tienen en común que han utilizado el mismo brazo control (placebo + carboplatino y paclitaxel). Entre las poblaciones de los distintos estudios, se observan algunas diferencias que pueden ser relevantes. El tamaño de la muestra utilizada en el estudio de pembrolizumab (N=810) es mayor que el utilizado con dostarlimab (N=494) y con durvalumab (N=718) (hay que tener en cuenta, que el ensayo de durvalumab fue de tres brazos). El estudio de pembrolizumab también ha sido el único que ha incluido pacientes con ECOG PS 2, si bien en una proporción reducida (2,9%) (el estudio de durvalumab incluyó a un único paciente con PS2, aleatorizado al brazo 2). Por otro lado, la proporción de pacientes que habían recibido radioterapia previamente fue algo mayor en el estudio de pembrolizumab (aproximadamente un 40%) que en los estudios de dostarlimab y durvalumab (aproximadamente un 30%). En el estudio de pembrolizumab, se excluyeron las pacientes con carcinosarcoma, algo que no ocurrió con los estudios de dostarlimab y durvalumab (constituyeron un 8,9% y 7,1% de las poblaciones de estos estudios, respectivamente). El intervalo libre de quimioterapia para las pacientes que la habían recibido previamente en el contexto adyuvante fue de menor duración en el estudio de dostarlimab (≥ 6 meses) que en los de pembrolizumab y durvalumab (≥ 12 meses). Debido a estas diferencias en las poblaciones de los estudios, junto con otras como el número de pacientes con enfermedad en estadio III recién diagnosticada, así como diferencias en la duración del seguimiento y la madurez de los datos entre los ensayos, se debe tener precaución al comparar los resultados entre los estudios DUO-E, RUBY y NRG-GY018.

Se dispone de varios metaanálisis que incluyen las combinaciones de ICI + QT previamente mencionadas:

- Una revisión sistemática, con metaanálisis en red, incluyó estudios de las combinaciones de pembrolizumab, durvalumab y dostarlimab con QT, además de otros ICI que no disponen de autorización en la UE en el momento de la redacción de este informe. Se detectó una heterogeneidad entre estudios considerable para el análisis con la población pMMR, pero no se observó heterogeneidad con la población dMMR. En la población dMMR, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes estudiados en términos de SLP. En el caso de la población pMMR, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes discutidos en este IPT, aunque sí con otros regímenes no autorizados en la UE (34).
- Otro metaanálisis que incluyó 5 estudios (entre ellos: DUO-E, RUBY y NRG GY018), analizó si había diferencias entre los dos grupos de ICI: los anti-PD1 (pembrolizumab y dostarlimab) y los anti-PD-L1 (durvalumab, atezolizumab y avelumab). Concluyó que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de ICI en términos de SLP para la población dMMR. Sin embargo, en la población pMMR, el estudio concluyó que sólo el grupo de anti-PD-1 era, de forma estadísticamente significativa, superior a placebo. No obstante, este resultado, que contradice lo observado en el ensayo clínico aleatorizado DUO-E, no es fiable, ya que en el grupo de fármacos anti-PD-L1, el estudio DUO-E, de durvalumab, se ha agrupado con un subgrupo de pacientes del estudio MITO END 3, de fase 2 y con intervalos de confianza mucho más amplios, lo que muy posiblemente haya introducido un sesgo que afecte al grupo completo, así como con resultados de otro fármaco (atezolizumab), que no tiene la indicación autorizada en la UE (35).
- Otro metaanálisis incluyó únicamente 3 estudios: RUBY (dostarlimab), NRG-GY018 (pembrolizumab) y MITO END-3 (avelumab). El estudio concluye que la adición de un inhibidor de PD-1/PD-L1 a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, mejora la SLP en las pacientes con CE con dMMR, pero que en la población pMMR no se alcanza la significación estadística. Estos resultados se deben interpretar con mucha precaución, especialmente teniendo en cuenta que contradicen los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados. De nuevo, añadir un análisis de subgrupos de un ensayo de fase 2, con intervalos de confianza tan amplios, resulta en un factor más de heterogeneidad que probablemente haya determinado esta falta de significación estadística

en la población pMMR; de hecho, en el análisis de sensibilidad, se aprecia que la significación estadística sí se alcanza en la población pMMR cuando se excluye del análisis el estudio MITO END-3 (36).

Aunque existen otros metaanálisis publicados, sus resultados están en línea con los previamente descritos y no hacen ninguna aportación adicional que se considere relevante de cara a establecer un posicionamiento terapéutico (37-39). Hasta el momento, la evidencia disponible no permite establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica de las distintas combinaciones de ICI con QT disponibles, aunque sí se puede establecer, que la adición de ICI a la QT es superior a la QT sola, tanto en la población con pMMR como con dMMR.

Por otro lado, los datos de SG de pembrolizumab y de durvalumab son aún inmaduros, si bien los datos disponibles no indican que sea probable un efecto detrimental sobre la SG. El estudio de dostarlimab es el único que ha incluido la SG como variable principal y que dispone de datos maduros de SG, si bien solo se ha llevado a cabo un análisis estadístico formal y se ha demostrado significación estadística en la población total, que es una población heterogénea, teniendo en cuenta la respuesta tan diferente a los ICI que tienen los pacientes con marcadores dMMR y pMMR. Los resultados de SG para las poblaciones dMMR y pMMR muestran beneficios a favor del grupo dostarlimab + QT. Esta tendencia clara también se observa con los resultados de SG inmaduros de durvalumab y pembrolizumab.

Conclusión

Pembrolizumab, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente en mujeres adultas que son candidatas a tratamiento sistémico.

Los datos de eficacia y seguridad en esta indicación proceden fundamentalmente del estudio KEYNOTE-868, un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. Los resultados del análisis intermedio de este estudio demostraron la superioridad, en términos de SLP, de la combinación de pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel en comparación con placebo, carboplatino y paclitaxel, tanto en la población con CE con dMMR como con pMMR. El HR fue de 0,57 (IC 95%: 0,44-0,74) en la población pMMR y de 0,34 (IC 95%: 0,22-0,53) en la población dMMR. En ambas poblaciones, las mejoras en SLP observadas se consideran clínicamente relevantes.

En el estudio KEYNOTE-868, la SG fue un objetivo secundario y no se incluyó en la estrategia de control de multiplicidad. Los datos de SG de los que se dispone son inmaduros y proceden de un análisis exploratorio, por lo que son únicamente descriptivos. Si bien se observa una tendencia a favor del brazo pembrolizumab + QT, los intervalos de confianza del HR cruzan el 1 en ambas cohortes. No obstante, no parece probable un efecto detrimental de la adición de pembrolizumab a la QT.

La principal limitación del estudio es que se rompió enmascaramiento tras el análisis intermedio, lo que llevó a la mayoría de los pacientes del grupo placebo a abandonar el estudio y recibir otros tratamientos. Esto limita la interpretabilidad de cualquier análisis posterior a este análisis intermedio, esperándose un sesgo a favor del grupo control. Por este motivo, no se espera que se lleve a cabo el análisis final del estudio. En un análisis post-hoc con 9 meses de seguimiento adicional, solicitado por el CHMP, los resultados continuaban siendo favorables al grupo pembrolizumab + QT a pesar de este posible sesgo a favor del grupo placebo.

El perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel en esta población de pacientes está en línea con el perfil ya conocido de otros regímenes de pembrolizumab en combinación con quimioterapia, sin que se hayan identificado nuevas señales de seguridad. La adición de pembrolizumab a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel resultó en un incremento de los EA de grado 3-5 y los EA graves, así como en la discontinuación del tratamiento debida a EA.

La opción de terapia sistémica para el tratamiento en primera línea de pacientes con CE avanzado o recurrente candidatas a tratamiento sistémico que existía antes de la llegada de la inmunoterapia era la quimioterapia de combinación con carboplatino y paclitaxel. Actualmente, en la UE existen varias combinaciones de inhibidores de PD-

1/PD-L1 con carboplatino y paclitaxel que tienen indicación en primera línea: pembrolizumab, dostarlimab o durvalumab en combinación con carboplatino y paclitaxel. En el caso de durvalumab, el tratamiento de mantenimiento posterior es diferente en función de los marcadores del tumor, utilizando durvalumab en monoterapia en el caso de la población dMMR y durvalumab en combinación con olaparib para la población pMMR.

Estas tres combinaciones han demostrado superioridad a carboplatino y paclitaxel en términos de SLP tanto en pacientes con tumores dMMR como en pacientes con tumores pMMR. Hasta el momento, solo dostarlimab, en combinación con carboplatino y paclitaxel cuenta con datos maduros de SG y ha demostrado superioridad estadísticamente significativa en la SG para la población global.

De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos y los metaanálisis existentes, se considera que:

- En pacientes con CE primario avanzado o recurrente con marcadores dMMR: pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel es una opción de tratamiento adicional a considerar junto a las terapias existentes, como dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel, y durvalumab en combinación con carboplatino y paclitaxel.
- En pacientes con CE primario avanzado o recurrente con pMMR: pembrolizumab, en combinación con carboplatino y paclitaxel, es una opción de tratamiento adicional a considerar junto a las terapias existentes, como dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel, y durvalumab en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de un tratamiento de mantenimiento con durvalumab y olaparib.

En ambas subpoblaciones de pacientes, la inmunoterapia en combinación con quimioterapia se considera una opción preferente frente al tratamiento estándar de quimioterapia carboplatino-paclitaxel.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Asociación de pacientes de cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Resultados de eficacia del análisis intermedio del ensayo KEYNOTE-868.

	Población dMMR		Población pMMR	
Variable	Pembrolizumab + QT (n = 110)	Placebo + QT (n = 112)	Pembrolizumab + QT (n = 294)	Placebo + QT (n = 294)
Variable Principal – Supervivencia libre de progresión (SLP)				
Nº (%) pacientes con acontecimiento	29 (26%)	60 (45%)	95 (32,3%)	138 (46,9%)
Mediana en meses (IC 95%)	NA (30,7-NA)	8,3 (6,5-12,3)	13,1 (10,6-19,5)	8,7 (8,4-11,0)
HR (IC 95%)	0,34 (0,22-0,53)		0,57 (0,44-0,74)	
Valor de p	p<0,0001		p<0,0001	
Variable secundaria – Supervivencia global (SG)				
Nº (%) pacientes con acontecimiento	10 (9,1%)	17 (15,2%)	45 (15,3%)	54 (18,4%)
Mediana en meses (IC 95%)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)	28,0 (21,4-NA)	27,4 (19,5-NA)
HR (IC 95%)	0,55 (0,25-1,19)		0,79 (0,53-1,17)	
Variable secundaria – Tasa de respuesta objetiva (TRO)*				
Nº de pacientes con enfermedad medible en el estado basal	n=95	n=95	n=220	n=235
TRO (IC 95%)	77,9% (68,2-85,8)	69,5% (59,2-78,5)	61,4% (54,6-67,8)	51,5% (44,9-58,0)
Variable secundaria – Duración de la respuesta (DR)*				
Mediana en meses (rango)	NA (0,0-33,0)	4,4 (0,0-32,8)	7,1 (0,0-32,8)	6,4 (0,0-20,1)
dMMR: deficient mismatch repair; pMMR: proficient mismatch repair; QT: quimioterapia (paclitaxel + carboplatino); IC: intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio (cociente de riesgo).				
* La TRO y la DR se evaluaron únicamente en pacientes con enfermedad medible en el estado basal.				

Tabla A2. Características diferenciales de las principales opciones de tratamiento disponibles.

Nombre	Pembrolizumab (+ carboplatino y paclitaxel)	Dostarlimab (+ carboplatino y paclitaxel)	Durvalumab (+ carboplatino y paclitaxel) seguido de mantenimiento con durvalumab (dMMR) o durvalumab + olaparib (pMMR)
Presentación	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión	Durvalumab: Concentrado para solución para perfusión Olaparib: comprimidos recubiertos con película
Posología	200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. Se debe consultar las fichas técnicas de carboplatino y paclitaxel. Las dosis utilizadas en el estudio fueron: pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m ² y carboplatino AUC 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido por pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas hasta 14 ciclos	500 mg de dostarlimab cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguido de 1000 mg de dostarlimab en monoterapia cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.	1120 mg de durvalumab en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas durante un mínimo de 4 y hasta 6 ciclos, seguido de 1500 mg de durvalumab en monoterapia cada 4 semanas (pacientes dMMR) o en combinación con olaparib 300 mg dos veces al día (pacientes pMMR).
Indicación aprobada en FT	Pembrolizumab, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente en mujeres adultas que son candidatas a tratamiento sistémico.	Dostarlimab está indicado, en combinación con carboplatino y paclitaxel, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída y que son candidatas a terapia sistémica.	Durvalumab, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultas con CE primario avanzado o recurrente que son candidatas a terapia sistémica, seguido de tratamiento de mantenimiento con durvalumab en monoterapia para CE con dMMR o durvalumab en combinación con olaparib para CE con pMMR.
Efectos adversos	En combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia, las reacciones adversas más frecuentes fueron: anemia (53%), náuseas (52%), diarrea (36%), fatiga (35%), estreñimiento (32%), vómitos (28%), recuento de neutrófilos disminuido (28%) y apetito disminuido (27%).	En combinación con carboplatino y paclitaxel, las reacciones adversas más frecuentes fueron erupción (23,2%), erupción maculopapular (14,5%), hipotiroidismo (14,5%), pirexia (12,9%), alanina aminotransferasa elevada (12,9%), aspartato	En combinación con quimioterapia, las reacciones adversas más frecuentes fueron neutropenia (47,3%), anemia (44,9%), fatiga (38,8%), náuseas (38,4%), trombocitopenia (28,0%), alopecia (27,4%), estreñimiento (25,9%), apetito disminuido (21,2%), neuropatía periférica (28,0%),

		aminotransferasa elevada (12,0%) y piel seca (10,0%).	dolor abdominal (20,3%), diarrea (19,1%), erupción (18,5%), vómitos (18,0%), leucopenia (17,2%), pirexia (13,4%), artralgia (12,4%), tos/tos productiva (12,4%), prurito (11,8%), hipotiroidismo (11,0%), AST/ALT elevada (10,7%) y edema periférico (10,1%). Se notificó aplasia eritrocitaria pura y anemia hemolítica autoinmune con el tratamiento de mantenimiento con durvalumab junto con olaparib.
--	--	--	--



Referencias

1. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, et al. Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primer. 9 de diciembre de 2021;7(1):88.
2. Las cifras del cáncer en España [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2025. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
3. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. septiembre de 2022;33(9):860-77.
4. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. Int J Cancer. 1 de octubre de 2019;145(7):1719-30.
5. Cáncer de endometrio-útero - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 4 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://seom.org/171-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-endometrio-utero>
6. Tran AQ, Gehrig P. Recent Advances in Endometrial Cancer. F1000Research. 2017;6:81.
7. Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, Esteban C, Gaba L, Gómez C, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. abril de 2022;24(4):625-34.
8. Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. mayo de 2013;497(7447):67-73.
9. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. J Pathol. abril de 2018;244(5):538-49.
10. Pérez-Montiel CA. Nueva clasificación molecular del carcinoma de endometrio: impacto en el diagnóstico histopatológico, tratamiento y pronóstico. MedUNAB. 2021;24(3):365-74.
11. Di Dio C, Bogani G, Di Donato V, Cuccu I, Muzii L, Musacchio L, et al. The role of immunotherapy in advanced and recurrent MMR deficient and proficient endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. febrero de 2023;169:27-33.
12. 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 Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de noviembre de 2007;25(33):5158-64.
13. 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. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. enero de 2016;27(1):16-41.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Uterine Neoplasms. Version 2.2025.
15. Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Virchows Arch Int J Pathol. febrero de 2021;478(2):153-90.
16. Ongoguía SEGO. Cáncer de endometrio. 2023. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO); 2023. (Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario.).
17. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. octubre de 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):45-60.
18. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. Lancet Lond Engl. 12 de marzo de 2016;387(10023):1094-108.
19. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de noviembre de 2020;38(33):3841-50.

20. FICHA TECNICA KEYTRUDA 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 4 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html
21. European Public Assessment Report (EPAR) for Keytruda. International non-proprietary name: Pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0153 [Internet]. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Report No.: EMA/480998/2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0153-epar-assessment-report-variation_en.pdf
22. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 8 de junio de 2023;388(23):2159-70.
23. KEYNOTE-868/NRG-GY018. Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel, followed by single-agent pembrolizumab, for adult patients with primary advanced or recurrent endometrial carcinoma (cohort data with dMMR). [Internet]. 2024. (ESMO-MCBS Scorecards). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-453-1>
24. KEYNOTE-868/NRG-GY018. Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel, followed by single-agent pembrolizumab, for adult patients with primary advanced or recurrent endometrial carcinoma (cohort data with pMMR). [Internet]. 2024. (ESMO-MCBS Scorecards). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-454-1>
25. van Weelden WJ, Birkendahl PB, Lalisang RI, Int'Hout J, Kruitwagen RFP, Romano A, et al. The effect of progestin therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. enero de 2023;130(2):143-52.
26. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 de diciembre de 2010;2010(12):CD007926.
27. FICHA TECNICA JEMPERLI 500 mg CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 8 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211538001/FT_1211538001.html
28. European Public Assessment Report (EPAR) for Jemperli. International non-proprietary name: Dostarlimab. Procedure No. EMEA/H/C/005204/II/0032 [Internet]. Report No.: EMA/4794/2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jemperli-h-c-005204-ii-0032-epar-assessment-report-variation_en.pdf
29. RUBY. FDA: Dostarlimab with carboplatin and paclitaxel, followed by single-agent dostarlimab, for adult patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer (EC). EMA: Dostarlimab is indicated in combination with carboplatin and paclitaxel for the first-line treatment of adult patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer (EC) and who are candidates for systemic therapy. [Internet]. 2024. (ESMO-MCBS Scorecards). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-463-1>
30. RUBY. Dostarlimab with carboplatin and paclitaxel for the treatment of adult patients with mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability high (MSI H) primary advanced or recurrent endometrial cancer (EC) and who are candidates for systemic therapy. [Internet]. 2024. (ESMO-MCBS Scorecards). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-396-1>
31. FICHA TECNICA IMFINZI 50 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 9 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html
32. DUO-E. Durvalumab in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the first-line treatment of adults with primary advanced or recurrent endometrial cancer who are candidates for systemic therapy, followed by maintenance treatment in combination with olaparib in endometrial cancer that is mismatch repair proficient (pMMR). [Internet]. 2024. (ESMO-MCBS Scorecards). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-451-1>
33. DUO-E. FDA: Durvalumab is indicated with carboplatin plus paclitaxel followed by single-agent durvalumab for adult patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR). EMA: Durvalumab in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the first-line treatment of adults with primary advanced or recurrent endometrial

cancer who are candidates for systemic therapy followed by maintenance treatment with durvalumab as monotherapy in endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR) [Internet]. 2024. (ESMO-MCBS Scorecards). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-452-1>

34. Huang D, Li S, Bai Y, Wang Y. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer*. 21 de octubre de 2024;24(1):1298.
35. Bartoletti M, Montico M, Lorusso D, Mazzeo R, Oaknin A, Musacchio L, et al. Incorporation of anti-PD1 or anti PD-L1 agents to platinum-based chemotherapy for the primary treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. abril de 2024;125:102701.
36. de Moraes FCA, Pasqualotto E, Lopes LM, Cavalcanti Souza ME, de Oliveira Rodrigues ALS, de Almeida AM, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors plus carboplatin and paclitaxel compared with carboplatin and paclitaxel in primary advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cancer*. 29 de noviembre de 2023;23(1):1166.
37. Bogani G, Monk BJ, Powell MA, Westin SN, Slomovitz B, Moore KN, et al. Adding immunotherapy to first-line treatment of advanced and metastatic endometrial cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mayo de 2024;35(5):414-28.
38. Zhu Y, Liu K, Zhu H. Immune checkpoint inhibitor combinations for patients with advanced endometrial cancer: a network meta-analysis and cost-utility analysis. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 7 de octubre de 2024;34(10):1570-9.
39. Ren J, Wang J, Wang Y, Yang D, Sheng J, Zhu S, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol*. 2025;16:1521362.