

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-200/V1/21112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con lenvatinib (Lenvima®) para el tratamiento del carcinoma endometrial 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 no candidatas a cirugía curativa o radioterapia

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Pembrolizumab (Keytruda®) y Lenvatinib (Lenvima®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia (23.24.27,28).....	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	12
Evaluaciones por otros organismos.....	12
Seguridad (27).....	13
Valoración del beneficio clínico.....	15
Discusión.....	15
Conclusión.....	20
Grupo de expertos.....	21
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 (MSI, *microsatellite instability*, 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, 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).

Aproximadamente el 15% de las pacientes con CE previamente tratada tienen tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI) o con pérdida del sistema de reparación de apareamientos erróneos de bases del ADN (dMMR, *mismatch repair deficiency*, por sus siglas en inglés) (9). La MSI es la acumulación progresiva de alteraciones en los loci de microsatélites de genes con importancia reguladora (alteración del número de repetición de estas secuencias de ADN). La MSI tiene actualmente interés para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de varios tipos de cáncer y representa la principal anomalía genética detectada en el CE (10).

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 (11). Respecto a la clasificación anterior de 2009 (12) 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 (13,14).

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 (15).

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 (16).

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 (3,17,18,19,20). 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 objetiva (TRO) del 7% al 27% y una mediana de supervivencia global (SG) de entre 6 y 11 meses (21,22). Ninguna de estas opciones está aprobada en Europa.

La combinación de pembrolizumab con lenvatinib ha sido autorizada en la Unión Europea en mujeres adultas para el tratamiento del 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 (incluido neoadyuvante/adyuvante) y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia (23,24). Mientras que pembrolizumab en monoterapia (23) y dostarlimab en monoterapia (25) han sido autorizados 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 pembrolizumab además en cualquier contexto, y en pacientes que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia.

Al igual que en el resto de 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 (26).

Pembrolizumab (Keytruda®) y Lenvatinib (Lenvima®)

Pembrolizumab en combinación con lenvatinib, está indicado 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.

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.

La dosis recomendada de pembrolizumab es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas administrados mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. No se recomiendan reducciones de dosis y se debe suspender temporal o definitivamente para controlar las reacciones adversas. Se continuará el tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST v1.1 o toxicidad inaceptable, o hasta que se alcance la duración máxima del tratamiento de 24 meses (23).

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. La dosis diaria de lenvatinib se modificará si es necesario según el plan de ajuste de la dosis en función de la toxicidad. Se continuará el tratamiento con lenvatinib hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib (24).

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 los ligandos 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 (23).

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-cinasa (ITK) que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR α , KIT y RET (24).

Se ha postulado que el efecto antiangiogénico de lenvatinib en combinación con el efecto inmunoestimulante de pembrolizumab produce un microambiente tumoral con mayor activación de las células T para ayudar a superar la resistencia primaria y adquirida a la inmunoterapia y puede mejorar las respuestas tumorales en comparación con cualquiera de los tratamientos por separado. En modelos murinos preclínicos, inhibidores de PD-1 más ITK han demostrado aumentar la actividad antitumoral en comparación con cualquiera de los dos agentes por separado (23).

Eficacia (23,24,27,28)

La eficacia de pembrolizumab en combinación con lenvatinib (pembro+lenva) en el tratamiento de mujeres adultas con cáncer de endometrio avanzado o recurrente en las que la enfermedad ha progresado durante o después de al menos una quimioterapia basada en platino en cualquier contexto, incluido el tratamiento neoadyuvante y adyuvante y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia, procede de un ensayo clínico pivotal (estudio 309/KEYNOTE-775), de fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, con control activo. Las participantes podían haber recibido hasta 2 tratamientos con platino en total, siempre que uno fuera en el contexto del tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

La dosis de lenvatinib de 20 mg una vez al día, utilizada en combinación con pembrolizumab, se estableció en un estudio de fase Ib/II (estudio 111/KEYNOTE-146) de un solo brazo, abierto, multicéntrico en sujetos con diferentes tumores sólidos (27).

En el estudio 309/KEYNOTE-775 se incluyeron pacientes adultas (≥ 18 años) con CE avanzado, recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad después un tratamiento de quimioterapia sistémica previa basada en platino, si bien, las pacientes podían haber recibido una línea adicional de quimioterapia basada en platino, siempre que una de ellas fuera administrada en el contexto neoadyuvante o adyuvante. Las pacientes tenían estado funcional ECOG de 0 o 1, enfermedad medible según criterios RECIST v1.1, sin alteraciones funcionales, ni infección activa. Se excluyeron del ensayo mujeres con metástasis cerebrales activas, con sarcoma del estroma endometrial, carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno), leiomiomas uterino con fístula de grado ≥ 3 preexistente, con antecedentes de neumonitis, con presión arterial no controlada, con prolongación del intervalo QTc > 480 ms, insuficiencia o acontecimiento cardiovascular significativo dentro de los 12 meses previos o pacientes con enfermedad autoinmune activa o si precisaban tratamiento con inmunosupresores.

No se permitió el tratamiento previo con antiangiogénicos (VEGF) o con inmunoterapia (anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2). No existía límite de líneas previas de tratamiento hormonal.

La identificación del estado tumoral MMR se determinó prospectivamente en base a pruebas centralizadas por inmunohistoquímica (IHQ). No se determinó el estado de PD-L1 ni la mutación POLE.

Se realizó una evaluación del estado tumoral cada 8 semanas a partir de la fecha de la aleatorización o antes si estaba clínicamente indicado, hasta confirmación de progresión de la enfermedad según criterios RECIST v1.1 por revisión central independiente enmascarada (RCIE).

Las pacientes se estratificaron según el estado dMMR o pMMR (deficiencia o competencia en el sistema de reparación de apareamientos erróneos) utilizando una prueba validada de IHQ. Además, dentro de la población pMMR, las pacientes se estratificaron según el estado funcional ECOG (0 o 1), la región geográfica (Región 1: Europa, EE.UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda e Israel o Región 2: resto del mundo) y los antecedentes de irradiación pélvica (sí o no).

Las pacientes fueron aleatorizadas en una proporción 1:1 a recibir la combinación de pembrolizumab con lenvatinib (pembro+lenva) o a recibir quimioterapia a elección del investigador, doxorubicina o paclitaxel. Previo a la aleatorización, los investigadores seleccionaron la opción de quimioterapia que se utilizaría en caso de que la participante fuera asignada al brazo control. No se permitió el cruce de pacientes del brazo de quimioterapia al brazo experimental.

Se incluyeron un total de 827 pacientes entre el 11 de junio de 2018 y el 3 de febrero de 2020, 411 en el brazo de pembro+lenva y 416 en el brazo de quimioterapia. De las que 697 pacientes (84,3%) tenían pMMR (346 en el brazo de pembro+lenva y 351 en el brazo de quimioterapia) y 130 dMMR (65 en el brazo de pembro+lenva y 65 en el brazo de quimioterapia). Las 827 pacientes fueron aleatorizadas a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día (n=411).
- tratamiento de elección del investigador consistente en doxorubicina 60 mg/m² cada 3 semanas (n=306) o paclitaxel 80 mg/m² cada semana, 3 semanas de tratamiento/1 semana sin tratamiento (n=110).

El tratamiento con pembrolizumab y lenvatinib continuó hasta progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST v1.1 verificada mediante RCIE, toxicidad inaceptable o, para pembrolizumab, hasta un máximo de 24 meses. Se permitió la administración del tratamiento del ensayo después de la progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST v1.1 si el investigador consideraba que la paciente estaba obteniendo un beneficio clínico y el tratamiento era bien tolerado. Un total de 121/411 (29%) pacientes tratadas con pembrolizumab y lenvatinib, recibieron tratamiento del ensayo de forma continuada más allá de la progresión de la enfermedad. La mediana de duración del tratamiento tras la progresión fue de 2,8 meses.

El análisis de eficacia se realizó en la población por intención de tratar (ITT).

Las variables co-primarias de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) tanto en mujeres con pMMR como en la población global del estudio independientemente de la expresión de pMMR que fueron evaluadas por RCI según criterios RECIST v1.1. Como variables secundarias se incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) (respuestas completas [RC] + respuestas parciales [RP]) evaluada mediante RCIE con criterios RECIST 1.1 y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) evaluada con el cuestionario European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) tanto en mujeres con pMMR como en la población global del estudio. También se incluyeron variables exploratorias que se evaluaron tanto en mujeres con pMMR como en la población global del estudio, la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y tasa de beneficio clínico (TBC) y la supervivencia hasta la segunda progresión (SLP2) por evaluación del investigador. Todos los criterios de valoración se evaluaron en la población pMMR y en la población total de pacientes incluidas en el estudio.

Para controlar el error de tipo 1, se determinó en primer lugar la SLP en la población pMMR y después en todas las pacientes, después la SG (primero en la población pMMR y luego en todas las pacientes) y posteriormente la TRO (primero en la población pMMR y luego en todas las pacientes).

Las características demográficas y de la enfermedad de las pacientes al inicio del estudio estuvieron, en general, equilibradas entre los grupos de tratamiento, tanto en la población ITT como en la población pMMR. Las características basales de la población total del estudio fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 30 a 86), 50,4% eran ≥ 65 años y un 9,4% ≥ 75 años; 61% de raza blanca, 20,7% de raza asiática y 3,7% de raza negra; estado funcional ECOG de 0 (58,9%) o 1 (41%) y un 84,3% con estado tumoral pMMR y un 15,7% con estado tumoral dMMR. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrioide (60%), seroso (26%), carcinoma de células claras (6%), mixto (4,6%) y otros (3%). El 50,3% presentaba enfermedad progresiva o en recaída.

Los dos grupos de tratamiento fueron comparables en relación al historial médico y las enfermedades concurrentes, más del 50% con trastornos gastrointestinales o trastornos vasculares, aproximadamente 13% hipotiroidismo, 10% trastornos hepato biliares, 50% trastornos del metabolismo y nutrición, como diabetes mellitus tipo 2 (9,1%), hipercolesterolemia (10,1%) y obesidad (5,5%) y el 44,7% hipertensión.

Las 827 pacientes recibieron tratamiento sistémico previo para el CE: el 69,4% había recibido un tratamiento, el 27,7% había recibido dos y el 2,9% había recibido tres o más tratamientos sistémicos previos. El 77,5% había recibido un tratamiento de quimioterapia con platino previo y el 22,2% dos tratamientos previos con platino. El 36,6% de las pacientes había recibido sólo tratamiento neoadyuvante o adyuvante y el 90,3% no había recibido tratamiento hormonal paliativo. En el 75,6% se había realizado una histerectomía previa. De las 99 participantes tratadas con paclitaxel en la población general, 81 (81,8%) recibieron paclitaxel antes del estudio y 53 (53,5%) recibieron paclitaxel en el entorno neoadyuvante/adyuvante.

En la población ITT, el 28,0% del grupo de pembro+lenva y el 48,1% del grupo de quimioterapia recibieron tratamiento antineoplásico sistémico posterior. En el grupo de quimioterapia, el 9,1% de las pacientes de la población total (ITT) y el 7,7% de la población con pMMR recibieron pembro+lenva como terapia posterior, y el 16,9% de las pacientes de la población con dMMR recibieron monoterapia o regímenes combinados dirigidos a la vía PD-1 como terapias posteriores.

El corte de datos se realizó el 26 de octubre de 2020, siendo el análisis final de SLP y el primer análisis intermedio (IA1) de la SG de los 2 planificados. Los cálculos de potencia y tamaño de la muestra para el análisis de la SG se basaron en la población pMMR. La mediana de seguimiento fue de 11,4 meses (rango: 0,3 a 26,9 meses) en la población total (mediana de seguimiento de 12,2 meses en el grupo de pembro+lenva y de 10,7 meses en el grupo de quimioterapia). En el momento de este análisis inicial, 372 (45%) pacientes de la población tratada continuaban en tratamiento (53,5% del brazo de pembro+lenva y 36,5% del brazo de quimioterapia). De las 455 (55%) pacientes que suspendieron el tratamiento, 33 (4%) habían retirado el consentimiento (1,7% en el brazo de pembro+lenva y 6,3% en el de quimioterapia) y 420 (50,8%) habían fallecido (44,8% en el brazo pembro+lenva y 56,7% en el brazo de quimioterapia). El motivo principal de la interrupción del tratamiento de las pacientes de todos los grupos fue la progresión de la enfermedad.

En el análisis intermedio preespecificado con una mediana de seguimiento de 11,4 meses, el estudio mostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP. El análisis final preespecificado para la SG con aproximadamente 16 meses de seguimiento adicional correspondientes al análisis intermedio (mediana de seguimiento total de 14,7 meses [rango: 0,3 a 43,0 meses]) se realizó sin ajuste de comparaciones múltiples (23). Los resultados de eficacia por subgrupos de MMR fueron coherentes con los resultados globales del ensayo.

Las medidas de eficacia del estudio 309/KEYNOTE-775 en pacientes con ITT (población total del estudio), los resultados de la SLP, la TRO y la duración de la respuesta del análisis intermedio y los resultados de la SG del análisis final, se

resumen en la Tabla 1. Las curvas de Kaplan-Meier para los análisis final de la SG e intermedio de la SLP se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1. Resultados de eficacia en la población por intención de tratar en el ensayo 309/KEYNOTE-775 (23)

Variable	Pembrolizumab+ Lenvatinib n=411	Quimioterapia (QT)* n=416
Supervivencia Global (SG)		
Número de pacientes con acontecimiento (%)	276 (67%)	329 (79%)
Mediana en meses (IC del 95%)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,65 (0,55, 0,77)	Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)
Valor de p&	< 0,0001	Valor de p&
Supervivencia libre de progresión (SLP)§		
Número de pacientes con acontecimiento (%)	281 (68%)	286 (69%)
Mediana en meses (IC del 95%)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,56 (0,47, 0,66)	
Valor de p‡	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)		
TRO§ (IC del 95%)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
Respuesta completa %	7%	3%
Respuesta parcial %	25%	12%
Valor de p¶	< 0,0001	
Duración de la respuesta (DR)		
Mediana en meses # (rango)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)

* Doxorubicina o paclitaxel.

† Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado.

& Valor de p unidireccional nominal para el análisis final basado en la prueba de orden logarítmico estratificada. En el análisis intermedio preespecificado de la SG con una mediana de seguimiento de 11,4 meses (rango: 0,3 a 26,9 meses), se alcanzó la superioridad estadísticamente significativa para la SG comparando la combinación de pembrolizumab y lenvatinib con quimioterapia (CR: 0,62 [IC del 95%: 0,51, 0,75] valor de p < 0,0001).

§ En el análisis intermedio preespecificado.

‡ Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada.

§ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas.

¶ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado de MMR, estado funcional ECOG, región geográfica y antecedentes de radiación pélvica.

Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo 309/KEYNOTE-775 (población con intención de tratar) (23)

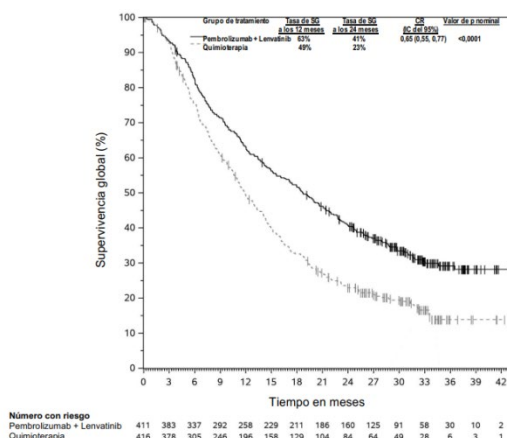
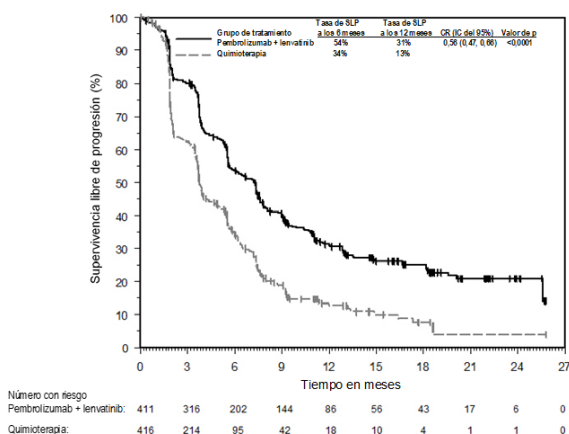


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo 309/KEYNOTE-775 (población con intención de tratar) (23)



Pacientes con tratamiento sistémico previo en el contexto neoadyuvante/adyuvante solamente

Aproximadamente el 35% de las pacientes en ambos brazos recibieron el tratamiento del estudio como primera línea para el entorno avanzado/metastásico, es decir, después de la recaída a la quimioterapia basada en platino recibida como terapia neoadyuvante/adyuvante. En estas pacientes, la mediana del intervalo libre de tratamiento con platino fue generalmente similar entre los 2 grupos de tratamiento (mediana de 6,2 frente a 5,6 meses).

Los resultados de eficacia en las pacientes con CE que habían recibido tratamiento sistémico previo en contexto neoadyuvante/adyuvante (36,6% del total de 827 pacientes incluidas en el ensayo), se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de eficacia en las pacientes con CE con tratamiento sistémico previo en contexto neoadyuvante/adyuvante del ensayo 309/KEYNOTE-775 (27)

Variable	Población ITT		Pacientes con CE pMMR	
	Pembro+lenva (N=144)	QT* (N=159)	Pembro+lenva (N=125)	QT* (N=133)
Supervivencia Global (SG)				
Mediana en meses (IC95%)	17,2 (13,9, NA)	12,5 (10,6, 14,5)	17,2 (13,9, NA)	12,5 (10,5, 14,3)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC95%)	0,67 (0,48, 0,92)		0,64 (0,45, 0,90)	
Supervivencia libre de progresión (SLP)				
Mediana en meses (IC95%)	6,8 (5,6, 7,8)	3,9 (3,6, 5,4)	6,4 (5,5, 7,5)	4,0 (3,5, 5,5)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC95%)	0,55 (0,42, 0,73)		0,58 (0,43, 0,78)	
Tasa de respuesta objetiva (TRO) por RCIE con criterios RECIST v1.1				
TRO % (IC 95%)	32,6 (25,1, 40,9)	17,0 (11,5, 23,7)	32,8 (24,7, 41,8)	16,5 (10,7, 24,0)
% Diferencia TRO (IC 95%)	15,7 (6,0, 25,3),		16,3 (5,8, 26,6)	

* Doxorubicina o paclitaxel

Abreviaturas: Pembro+lenva = pembrolizumab+lenvatinib; QT = quimioterapia; RCIE = revisión central independiente enmascarada; IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; TRO = tasa de respuesta objetiva; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; dMMR = mismatch repair deficient (deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos); pMMR = mismatch repair proficient (sistema de reparación idónea de apareamientos erróneos); NA = no alcanzada.

Pacientes con pMMR y dMMR

Para las pacientes con pMMR (n=697), el cociente de riesgo (Hazard Ratio) para la SG fue 0,68 (IC 95%: 0,56, 0,84), p=0,0001 (mediana de SG de 17,4 meses pembro+lenva vs. 12,0 meses quimioterapia). Los resultados en las pacientes con dMMR (n=130), son exploratorios, 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.

Las medidas de eficacia del estudio 309/KEYNOTE-775 en pacientes pMMR y dMMR se resumen en la Tabla 3. Los resultados en la población dMMR son exploratorios.

Tabla 3. Resultados de eficacia en las pacientes con CE pMMR y dMMR en el ensayo 309/KEYNOTE-775 a fecha de corte de datos de 26 de octubre de 2020 (27)

Variable	Pacientes con CE pMMR		Pacientes con CE dMMR	
	Pembro+lenva (N=346)	QT* (N=351)	Pembro+lenva (N=65)	QT* (N=65)
Supervivencia Global (SG)				
Número de pacientes con acontecimiento (%)	165 (47,7%)	203 (57,8%)	23 (35,4)	42 (64,6)
Mediana en meses (IC95%)	17,4 (14,2, 19,9)	12,0 (10,8, 13,3)	NA (NA, NA)	8,6 (5,5, 12,9)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC95%)	0,68 (0,56, 0,84)		0,37 (0,22, 0,62)	
Valor de p	< 0,0001		---	
Supervivencia libre de progresión (SLP)				
Número de pacientes con acontecimiento (%)	247 (71,4%)	238(67,8%)	34 (52,3)	48 (73,8)
Mediana en meses (IC95%)	6,6 (5,6, 7,4)	3,8 (3,6, 5,0)	10,7 (5,6, NA)	3,7 (3,1, 4,4)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio (IC95%))	0,60 (0,50, 0,72)		0,36 (0,23, 0,57)	
Valor de p	< 0,0001		---	
Tasa de respuesta objetiva (TRO) por RCIE con criterios RECIST v1.1				
TRO (IC 95%)	30,3 (25,5, 35,5)	15,1 (11,5, 19,3)	40 (28,0, 52,9)	12,3 (5,5, 22,8)
Respuesta completa %	5%	3%	9 (13,8)	2 (3,1)
% Diferencia TRO (IC 95%)	15,2 (9,1, 21,4),		27,7 (12,9, 41,7)	
Valor de p	< 0,0001		---	
Duración de la respuesta (DR)				
	N=105	N=53	N=26	N=8
Mediana en meses (rango)	9,2 (1,6+, -23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)	NA (2,1+ - 20,4+)	4.1 (1,9+ - 15,6+)

* Doxorubicina o paclitaxel

Abreviaturas: Pembro+lenva = pembrolizumab+lenvatinib; QT = quimioterapia; RCIE = revisión central enmascarada; IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; TRO = tasa de respuesta objetiva; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; dMMR = mismatch repair deficient (deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos); pMMR = mismatch repair proficient (sistema de reparación competente de apareamientos erróneos); NA = no alcanzada.

Los resultados de eficacia por subgrupos de MMR de la actualización posterior (con los resultados del análisis final de SG), fueron coherentes con los resultados globales del ensayo (23).

Calidad de vida

La CVRS se evaluó en la población total del estudio y en la población pMMR utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 y EuroQoL EQ-5D-5L VAS. Las puntuaciones obtenidas por los cuestionarios tanto en la situación basal como a lo largo del periodo de evaluación fueron similares entre los brazos de tratamiento, siendo la participación del 95% para el cuestionario EORTC QLQ-C30 al inicio y del 80% vs. 62% a las 12 semanas de tratamiento en los brazos de pembro+lenva y quimioterapia, respectivamente.

Análisis de subgrupos

Se especificaron previamente los análisis de subgrupos. El beneficio en SLP y SG se observó en todos los subgrupos evaluados, incluidos subgrupos definidos de acuerdo con características histológicas menos comunes, antecedentes de irradiación pélvica y líneas de tratamiento previo. En las figuras 3 y 4 se muestran los resultados del análisis de subgrupos de SLP y SG para la población global del estudio (ITT).

Figura 3: Forest Plot por subgrupos de la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población por ITT (todas las participantes del estudio 309/KEYNOTE 775) basados en la revisión central (RCIE) según RECIST v1.1 (27).

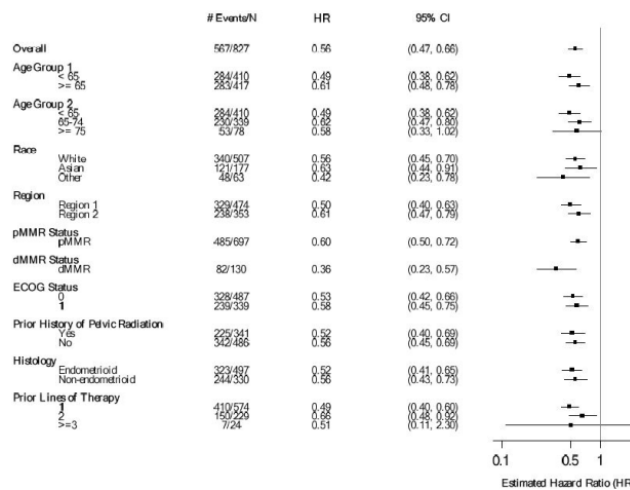
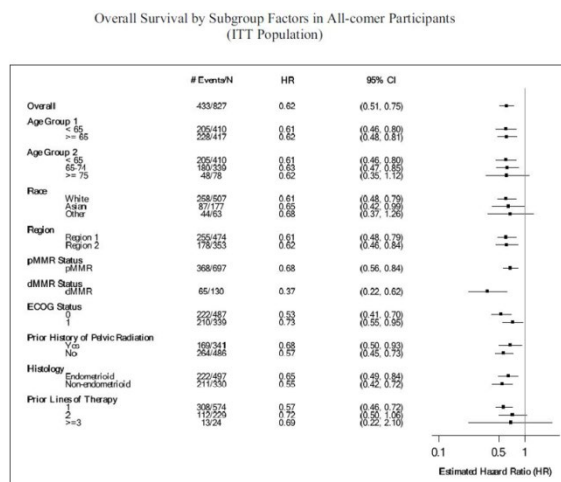


Figura 4: Forest Plot por subgrupos de la supervivencia global (SG) en la población ITT (todas las participantes del estudio 309/KEYNOTE 775) basados en la evaluación RCIE según RECIST v1.1 (27).



Note: Region 1: Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand, and Israel or Region 2: rest of the world
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una de las limitaciones del estudio 309/KEYNOTE-775 es que no se diseñó para disponer de grupos comparadores para la monoterapia con pembrolizumab o con lenvatinib, la información de la contribución de cada componente por separado a la combinación (pembro+lenva) procede de ensayos de un solo brazo de Fase Ib/II (estudio 204, ensayos KEYNOTE-028 y KEYNOTE-158) en pacientes con CE avanzado/metastásico/irreseccable previamente tratadas (que habían progresado o con intolerancia a tratamiento estándar) (27). No se pueden hacer comparaciones entre estudios al ser distintas poblaciones de pacientes con diferente metodología, además para lenvatinib, la posología utilizada (24 mg una vez al día) es diferente a la utilizada en el ensayo pivotal (29), no disponiendo de datos para lenvatinib 20 mg en monoterapia. Falta, por tanto, una comparación directa con la monoterapia, especialmente la comparación con la monoterapia con pembrolizumab en relación con el subgrupo dMMR, al ser el estado de MMR, el factor predictivo de respuesta a inhibidores del punto de control inmune en CE.

Por otro lado, de acuerdo con el perfil de pacientes incluido en el ensayo 309/KEYNOTE-775, no se dispone de datos en pacientes con peor estado funcional (ECOG ≥ 2), ni en pacientes con comorbilidades. Las pacientes del ensayo tenían mejor estado funcional en comparación con las pacientes de los estudios de pembrolizumab en monoterapia KEYNOTE-028 y KEYNOTE-158, por lo que la población incluida no refleja completamente la población real que se atiende en condiciones de práctica clínica al tratarse de un subgrupo más apto de pacientes.

El diseño abierto del estudio es aceptable dada la diferente forma de administración y esquema de los brazos de tratamiento y la evaluación radiológica por un comité central independiente enmascarado, como se realizó en este ensayo, puede reducir el riesgo de sesgo de este tipo de diseño. Las variables co-primarias se consideran adecuadas (SLP y SG), si bien, es especialmente interesante comprobar el beneficio en SG, ya que la SLP es una variable con limitada fiabilidad en los inhibidores del punto de control inmune. Los resultados del análisis final de SG, con 16 meses adicionales de seguimiento, fueron consistentes con los del análisis intermedio (30), con beneficio del tratamiento con pembro+lenva frente a la quimioterapia en la población ITT así como en las poblaciones pMMR y dMMR.

Otras limitaciones son: que se desconoce el beneficio real en pacientes con dMMR ya que el estudio no fue diseñado para comparar pembro+lenva con la quimioterapia en esta población y no se ha determinado el estado de PD-L1 y por tanto no se realizaron análisis de subgrupos por expresión de PD-L1. Diferentes estudios apoyan la actividad de los fármacos anti-PD-1 y anti-PD-L1 en monoterapia en el tratamiento del CE con dMMR

Finalmente, otra limitación es que las conclusiones en cuanto a seguridad del grupo de pacientes con edad ≥ 75 años son limitadas, debido al pequeño número de pacientes.

En el subgrupo de pacientes con dMMR se observó un beneficio en las variables de eficacia posiblemente superior dado que si se realizara un análisis de interacción el resultado es favorable, aunque hay que tener en cuenta que el análisis de dMMR fue exploratorio, y que el beneficio clínico se observó en todos los grupos de pacientes.

Evaluaciones por otros organismos

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomienda pembrolizumab en combinación con lenvatinib en mujeres adultas con CE avanzado o recurrente en las que la enfermedad ha progresado durante o después de quimioterapia basada en platino y que no son candidatas a cirugía o radioterapia curativa, al no disponer de un tratamiento estándar para el CE avanzado o recurrente tratado previamente. La terapia previa basada en platino no es un tratamiento utilizado en práctica clínica en el *England's National Health Service* (NHS) (31).

La *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en 17 de septiembre de 2019 por un procedimiento acelerado la combinación de pembrolizumab con lenvatinib en pacientes con CE avanzado que presentan progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo y que no eran candidatas para someterse a cirugía o

radiación y cuya enfermedad no presente inestabilidad de microsatélites elevada o deficiencia en la reparación de de apareamientos erróneos (MSI-H o dMMR) (32). Esta aprobación se basó en los resultados de la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta del estudio abierto KEYNOTE-146 de Fase Ib/II de un solo brazo, en el que participaron 108 pacientes con CE metastásico que había progresado después de ≥ 1 tratamiento sistémico previo y 94 pacientes no presentaban tumores MSI-H o dMMR. La TRO fue del 38,3% (respuestas completas, 10,6%; respuestas parciales, 27,7%) y no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta; el 69% de las pacientes que respondieron tuvieron duración de la respuesta ≥ 6 meses (32). Posteriormente la FDA otorgó la aprobación completa en base a los resultados del estudio 309/KEYNOTE-775 (33).

El instituto alemán IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) ha valorado la combinación de pembrolizumab con lenvatinib para el CE avanzado o recurrente, concluyendo que se aprecia un beneficio añadido sustancial en las pacientes para las cuales doxorubicina o paclitaxel se considere un tratamiento adecuado de acuerdo con el criterio médico. En los casos en los que la opción terapéutica adecuada fuera diferente, el beneficio añadido de pembrolizumab+lenvatinib no se consideraría probado (34).

Seguridad (27)

La seguridad y tolerabilidad de la combinación pembro+lenva en pacientes con CE avanzado con progresión de la enfermedad después de una terapia sistémica previa basada en platino en cualquier entorno y no candidatos para cirugía curativa o irradiación, procede principalmente de los resultados del análisis intermedio del estudio pivotal de fase 3 (estudio 309/KEYNOTE-775). La población del análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. A partir del corte de datos del 26 de octubre de 2020, 406 participantes recibieron al menos 1 dosis de pembro+lenva y 388 al menos 1 dosis de quimioterapia con doxorubicina o paclitaxel. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,59 meses con pembro+lenva y 3,43 meses con quimioterapia. La exposición ≥ 6 y ≥ 12 meses fue alcanzada por el 59,9% y el 27,1%, respectivamente, de las pacientes que recibieron pembro+lenva, y por el 10,8 % y el 2,6% de las que recibieron quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron pembrolizumab y lenvatinib, la mediana de la mediana del número de ciclos de pembrolizumab fue de 10 y la mediana dosis de lenvatinib fue de 13,8 mg por día. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis de lenvatinib fue de 1,9 meses (rango, 0,1 a 22,8) (28). Entre los pacientes que recibieron quimioterapia, la mediana del número de ciclos fue de 5 para doxorubicina y 6 para paclitaxel.

En el estudio 309/KEYNOTE-775, el 99,8% y 99,5% de las pacientes en los brazos de pembro+lenva y quimioterapia, respectivamente, presentó algún efecto adverso (EA), siendo los más frecuentes la hipertensión (64,0%) con la combinación pembro+lenva y la anemia (48,7%) con la quimioterapia. El 97,3% y el 93,8% de los EA con pembro+lenva y quimioterapia, respectivamente, estuvieron relacionados con el tratamiento. Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes ($>30\%$ en cualquiera de los brazos de tratamiento) fueron para la combinación pembro+lenva vs. quimioterapia, respectivamente: hipertensión (61,1% vs. 1%), hipotiroidismo (54,4% vs. 0%), diarrea (42,1% vs. 10,8%), náuseas (38,9% vs. 40,5%), disminución del apetito (36,7% vs. 16,5%), anemia (14,3% vs. 38,7%), neutropenia (5,4% vs. 32,7%) y alopecia (4,2% vs. 30,2%).

Se produjeron EA de grado ≥ 3 en el 88,9% de los pacientes que recibieron pembro+lenva y en el 72,7% de los que recibieron quimioterapia, de los que un 77,8% vs. 59% estuvieron relacionados con el tratamiento, respectivamente. Los EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento más frecuentes con pembro+lenva y quimioterapia (incidencia $\geq 5\%$ en cualquiera de los grupos de tratamiento) pembro+lenva fueron, respectivamente: hipertensión (36% vs. 0,3%), diarrea (6,2% vs. 0,8%), disminución de apetito (5,9% vs. 0%), pérdida de peso (5,9% vs. 0%), anemia (2% vs. 11,1%), disminución del recuento de neutrófilos (1,7% vs. 21,1%), neutropenia (1% vs. 24,5%), disminución recuento leucocitos (1% vs. 10,3%), neutropenia febril (0,2% vs. 5,4%) y leucopenia (0% vs. 7%).

Los EA graves fueron del 52,7% para el grupo de pembro+lenva frente a 30,4% en el grupo de quimioterapia; los EA graves más frecuentes fueron hipertensión (4,2%) con pembro+lenva y neutropenia febril (4,1%) con quimioterapia. Los EA graves relacionados con el tratamiento se comunicaron en el 33,3% y 14,2%, con pembro+lenva y quimioterapia, respectivamente. Los EA graves relacionados con el tratamiento (incidencia >1% en cualquiera de los brazos de tratamiento) en el grupo de pembro+lenva y quimioterapia, respectivamente fueron los siguientes: hipertensión (4,2% vs. 0%), colitis (1,7% vs. 0%), pérdida de apetito (1,7% vs. 0%), vómitos (1,7% vs. 0,5%), diarrea (1,5% vs. 0,5%), fallo renal agudo (1% vs. 0,3%), pirexia (1% vs. 0%), anemia (0,2% vs. 1,8%), neutropenia febril (0,2% vs. 3,9%) y neutropenia (0,2% vs. 1,8%).

No se identificaron nuevos EA relacionados con anomalías de laboratorio en el grupo pembro+lenva en el estudio 309/KEYNOTE-775, aunque hubo mayor incidencia de aumento de ALT y AST, aumento del colesterol, triglicéridos y glucosa e hipomagnesemia, que lo previamente notificado para pembrolizumab y lenvatinib. La mayoría de los EA fueron de grado 1 o 2 en gravedad. Las anomalías de laboratorio de grado 3 a 4 notificadas con mayor frecuencia (incidencia \geq 5%) en el grupo de pembro+lenva fueron: disminución de linfocitos (16,9%), disminución de sodio (14,4%), disminución de potasio (10,7%), elevación de AST (8,5%), disminución de hemoglobina (8,2%), disminución de fosfato (8,2%), aumento de glucosa (8,0%), elevación de ALT (7,7%), disminución de plaquetas (7,2%), aumento de triglicéridos (7,1%), disminución de magnesio (6,9%), aumento de amilasa (6,8%) y disminución de neutrófilos (5,9%). Tres pacientes del grupo de pembro+lenva cumplieron con los criterios preespecificados de lesión hepática inducida por fármacos.

En el grupo pembro+lenva se produjeron 23 (5,7%) fallecimientos, de los cuales, 6 (1,5%) estuvieron relacionados con los EA del tratamiento. La causa de la muerte de las 6 pacientes que fallecieron por EA relacionadas con la combinación fueron: síndrome de disfunción multiorgánica (relacionada tanto con pembrolizumab como con lenvatinib), accidente cerebrovascular, disfunción ventricular derecha, síndrome mielodisplásico y muerte (relacionadas con lenvatinib) y colitis (relacionada con pembrolizumab). En el grupo de quimioterapia fueron 19 (4,9%) los fallecimientos, siendo 8 (2,1%) relacionados con los EA. Las causas de las 8 muertes relacionadas con la quimioterapia fueron por neumonía (2 pacientes), aspiración, embolia pulmonar, shock cardiogénico, miocardiopatía tóxica, insuficiencia cardíaca y sepsis, todas relacionadas con la doxorubicina.

Los EAEI con pembrolizumab (relacionados con el sistema inmunitario y reacciones infusionales) se informaron en el 67,2% de las pacientes del brazo de combinación del estudio 309/KEYNOTE-775 y mostraron un patrón consistente con el perfil de seguridad conocido de pembrolizumab, aunque con una incidencia superior a la comunicada para la monoterapia con pembrolizumab (25,1%), y fueron principalmente hipotiroidismo (57,6%), hipertiroidismo (11,6%) y colitis (4,7%). Con respecto a la gravedad, la mayoría (81%) de los EAEI fueron de grado 1 y 2, siendo EAEI de grado 3, reacciones cutáneas graves (2,5%), colitis (1,5%) y hepatitis (1,5%). Se informó una muerte por colitis, relacionada con el tratamiento y otra paciente falleció por encefalitis autoinmune, que fue posterior al periodo de recogida de los datos de seguridad. En el 12% de las pacientes del grupo experimental se interrumpió el tratamiento debido a EAEI.

La frecuencia y la gravedad de los EA de especial interés (EAEI) conocidos para lenvatinib, que se notificaron en el grupo de pembro+lenva del estudio 309/KEYNOTE-775 fueron en general, consistentes con los informados para la combinación pembro+lenva en otros ensayos en los que se administró la combinación en indicaciones diferentes al CE y con la información disponible de otros ensayos clínicos de lenvatinib en monoterapia (27), con la excepción de hepatotoxicidad (33,7% vs. 17,5% y 19,6%), hipotiroidismo (68,2% vs. 19,8% y 43,5%) y eventos renales (18,2% vs. 10,0% y 18,7%). Los EAEI con lenvatinib, que se notificaron en el brazo de pembro+lenva en el estudio 309/KEYNOTE-775 fueron: hipotiroidismo (68,2%), hipertensión (65%), hepatotoxicidad (33,7%), proteinuria (29,6%), hemorragia (24,4%), síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (SEPP) (22,2%), eventos renales (18,2%), perforación gastrointestinal (3,9%), hipocalcemia (3,9%), prolongación del intervalo QT (3,9%), eventos tromboembólicos arteriales (3,7%), formación de fístulas (2,5%), disfunción cardíaca (1,0%) y síndrome de encefalopatía posterior reversible (0,2%). Se informaron ocho

muerres (2,0%) por EAEI en el grupo de pembro+lenva, de las que 2 se relacionaron con lenvatinib (accidente cerebrovascular y disfunción ventricular derecha).

Se suspendió el tratamiento por EA con pembro+lenva (tanto para pembrolizumab como para lenvatinib) o quimioterapia en el 14% y 8% de las pacientes. En el brazo de pembro+lenva, se encontraron frecuencias de EA que llevaron a la interrupción o reducción de la dosis de lenvatinib, o a la interrupción de cualquier fármaco, respectivamente, en el 69,2%, 66,5% y 33,0%. En el grupo de combinación, el único EA (incidencia de $\geq 1\%$) que dio lugar a la suspensión de pembrolizumab y lenvatinib fue la obstrucción intestinal, mientras que los EA de hipertensión, disminución del apetito, astenia, disminución del peso, diarrea, proteinuria, obstrucción intestinal y los vómitos provocaron la suspensión del tratamiento con lenvatinib en $\geq 1\%$ de los participantes, y ningún EA llevó a suspender el tratamiento con pembrolizumab en $>1\%$ de las pacientes.

Se interrumpió el tratamiento del estudio por EA en el 69,2% de las pacientes que recibió la combinación pembro+lenva (50% pembrolizumab, 58,6% lenvatinib y 30,8% los dos) y en el 27,1% con la quimioterapia. Los EA en el grupo de pembro+lenva que llevaron a la interrupción del tratamiento con lenvatinib en $\geq 5\%$ de las pacientes incluyeron hipertensión, diarrea, proteinuria y vómitos, mientras que la diarrea fue el único EA que llevó a la interrupción de pembrolizumab en $\geq 5\%$ de las pacientes. La reducción de la dosis no estaba permitida con pembrolizumab y se redujo la dosis de lenvatinib por EA en el 66,5%, siendo los más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) la hipertensión, diarrea, SEPP, proteinuria, fatiga, disminución del apetito y disminución del peso.

Un 15% suspendió el tratamiento por EA graves relacionados con el mismo en el brazo de la combinación (6,9% pembrolizumab, 12,3% lenvatinib, 4,2% ambos), mientras que fue del 2,1% en el brazo de quimioterapia.

Aunque los datos de seguridad son limitados en pacientes ≥ 75 años ($n=35$ en el grupo experimental), la tolerabilidad de la combinación parece algo peor en este subgrupo de pacientes. La incidencia y gravedad de los EA más frecuentemente comunicados ($\geq 15\%$) en el grupo de pembrolizumab más lenvatinib frente al grupo de quimioterapia fueron similares en general, pero se observaron diferencias $>10\%$ entre los grupos de edad <65 , de 65 a 74 y ≥ 75 años para la anemia (27,3%, 22,9%, 34,3% respectivamente), infecciones del tracto urinario (22,0%, 28,3%, 34,4%, respectivamente) e hipertensión de grado ≥ 3 (33,2%, 42,2%, 45,7%, respectivamente).

Los datos indican mayor toxicidad del tratamiento combinado (pembro+lenva) en comparación con la quimioterapia estándar (doxorubicina o paclitaxel).

No se identificaron nuevos EA de seguridad para pembrolizumab o lenvatinib.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (35) 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 la combinación pembrolizumab y lenvatinib con el tratamiento estándar, se aplicaría el formulario 2a versión 1.1 para terapias que probablemente no sean curativas y con SG como variable primaria de eficacia. En esta escala la combinación pembro+lenva en la indicación evaluada obtiene una puntuación de "4" (36). Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico.

Discusión

El tratamiento del CE avanzado, metastásico recidivante depende de varios factores como la localización del tumor, la localización de las metástasis, la afectación visceral, el volumen de enfermedad, su presentación clínica, la presencia de dMMR, el tratamiento que ha recibido la paciente en estadios previos y factores propios de cada paciente como la edad, la comorbilidad, sus preferencias y el estado general.

Para el CE recurrente o avanzado que progresa durante o después del tratamiento con un régimen que contiene platino, hasta la aprobación de la combinación de pembrolizumab con lenvatinib (27) y del anticuerpo anti-PD-1, dostarlimab (25), no se disponía de tratamientos aprobados o regímenes específicos recomendados por las guías de consenso en la Unión Europea. Dostarlimab fue autorizado de forma condicional en CE recurrente o avanzado con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) o con alta inestabilidad de microsátélites (MSI-H) (25).

Los fármacos que presentan mejores tasas de respuestas en el tratamiento de primera línea del CE avanzado son los derivados del platino, taxanos y antraciclinas. La combinación carboplatino-paclitaxel en el estudio GOG 209 no mostró diferencias en SLE ni SG (en el brazo de carboplatino-paclitaxel la SLP fue de 12-14 meses, SG 32 meses) frente a la combinación platino-antraciclina-taxano (estudio GOG 177), pero sí menor toxicidad por lo que se ha adoptado como tratamiento estándar de primera línea (14,37). Las opciones de tratamiento sistémico utilizadas hasta ahora en segunda línea (con exposición previa al tratamiento que contiene platino) en el CE recurrente o avanzado incluyen doxorubicina convencional (37) y liposomal (38), oxaliplatino, docetaxel, topotecán y bevacizumab (39,40,41,42), que proporcionan TRO del 7% al 14% y una mediana de SG de entre 6 a 11 meses, pero ninguna está aprobada en Europa en esta indicación. El retratamiento con platino se ha valorado en estudios retrospectivos en pacientes con intervalo libre de recaída prolongado (más de 6 meses del último tratamiento basado en platino). Tasas de respuestas del 50% y SLP de 10 meses han sido informadas tras retratamiento con carboplatino (43), 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.

En el estudio 309/KEYNOTE-755 la combinación pembro+lenva en pacientes con CE avanzado o recurrente después de tratamiento previo basado en platino, 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 ITT. La mediana de la SLP fue de 7,2 meses con la combinación pembro+lenva y de 3,8 meses con quimioterapia en la población total por ITT (HR 0,56, IC 95%: 0,47, 0,66, $p < 0,0001$) y en mujeres con pMMR la mediana de SLP fue de 6,6 frente a 3,8 meses, respectivamente (HR 0,60, IC 95%: 0,50, 0,72, $p < 0,0001$) en el análisis final de SLP. La mediana de la SG en la población ITT fue de 18,3 frente a 11,4 meses con pembro+lenva y quimioterapia, respectivamente (HR 0,62, IC 95%: 0,51, 0,75, $p < 0,0001$) y en las pacientes con pMMR la mediana de SG fue de 17,4 frente a 12 meses, respectivamente (HR 0,68, IC 95%: 0,56, 0,84, $p = 0,0001$) en el análisis intermedio de la SG, con aproximadamente el 50% de las pacientes con un evento de muerte. El análisis final de SG, con el 67% de eventos en el brazo de pembro+lenva 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 pembro+lenva vs. quimioterapia, respectivamente (HR 0,65; IC 95%: 0,55, 0,77; $p < 0,0001$) (23).

Las curvas de Kaplan-Meier de SG se superponen hasta el tercer mes, a partir del cual se separan, permaneciendo separadas durante todo el período de evaluación. Además, se observó una mejora en variables secundarias como la TRO en la población total por ITT (32% frente a 15% para pembro+lenva y quimioterapia, respectivamente), así como en la población con pMMR (30,3% frente a 15,1%). Las tasas de respuestas completas (RC) también fueron más altas para la combinación pembro+lenva que con quimioterapia (6,6% frente a 2,6%). La mediana de DR en la población total por ITT 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). Se observó la misma tendencia en el subgrupo de pacientes con pMMR (mediana de DR de 9,2 meses frente a 5,7 meses, con un 65,6% frente a un 42,1% de respuestas ≥ 6 meses).

Aunque parece observarse cierto beneficio de la combinación pembro+lenva del estudio 309/KEYNOTE-755 en el subgrupo más pequeño de pacientes con dMMR, dado que este subgrupo no se especificó previamente en la

estrategia de multiplicidad para el control de errores de tipo I, los datos solamente son exploratorios y no permiten obtener conclusiones.

Los resultados de eficacia del brazo de quimioterapia (paclitaxel 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 (39-42). Doxorubicina y paclitaxel se consideran opciones de tratamiento de segunda línea válidas para el tratamiento de pacientes con CE que han recibido una línea de tratamiento previa basada en platino. Doxorubicina se administró al 69,5% de las pacientes mientras que paclitaxel al 23,8% y de estas últimas, aproximadamente el 80% recibió también paclitaxel como tratamiento previo.

Hubo más pacientes en el grupo control que en el experimental que no recibieron tratamiento (13% vs. 5%), debido principalmente a la retirada del consentimiento por las pacientes. Las desviaciones del protocolo del estudio fueron bajas y similares en ambos brazos (27 (6,6%) con pembro+lenva y 24 (5,8%) en el grupo de quimioterapia), siendo importantes en 20 (2,4%) pacientes, 11 frente a 9 con pembro+lenva vs. quimioterapia, respectivamente y aunque no se permitió el cruce de pacientes, el 9,1% de las pacientes del grupo control de la población ITT y el 7,7% de las pacientes con pMMR recibieron la combinación pembro+lenva como línea posterior (27).

El 77,5% de las pacientes del estudio 309/KEYNOTE-775 habían recibido un tratamiento previo basado en platino y un 22,2% dos líneas, y cerca del 37% en ambos brazos recibieron el tratamiento como primera línea para enfermedad avanzada/metastásica, lo que se refleja en la indicación autorizada. En relación al tratamiento posterior, fue menor la proporción de pacientes que recibieron al menos una línea en el grupo de pembro+lenva que en el de quimioterapia (28% frente a 48,1%), a pesar de una tasa similar de sujetos que interrumpieron el tratamiento del estudio en ambos grupos, lo que genera cierta incertidumbre sobre la capacidad de recibir líneas adicionales de tratamiento, en particular en sujetos que interrumpieron el tratamiento por EA. Las pacientes del grupo pembro+lenva que interrumpieron el tratamiento por EA recibieron menor número de tratamientos posteriores en comparación con el grupo control (23,3% frente a 39,4%). Si bien, la mayoría de las pacientes que recibieron terapia posterior pudieron recibir al menos dos líneas adicionales de tratamiento, y un porcentaje relevante también 3 o más. Teniendo en cuenta el mal pronóstico del CE, las pacientes del estudio tendrían mejor estado funcional que las pacientes en práctica clínica con CE avanzado ya tratado previamente.

Al no disponer el estudio 309/KEYNOTE-775 de un brazo con pembrolizumab o lenvatinib en monoterapia, ni de comparaciones directas de la monoterapia con pembrolizumab versus pembrolizumab y lenvatinib, es difícil conocer lo que aporta cada uno de ellos a la combinación, si bien en los estudios en los que se ha utilizado la monoterapia para el CE avanzado/metastásico previamente tratado en pacientes con pMMR se observa una actividad limitada tanto de pembrolizumab como de lenvatinib. Como ya se ha indicado en el apartado de "Limitaciones, validez y utilidad práctica", tampoco se pueden establecer comparaciones indirectas entre los diferentes estudios al tratarse de poblaciones de pacientes distintas, con diferente diseño y metodología de los estudios.

En cuanto al perfil de toxicidad de la combinación pembrolizumab y lenvatinib en el estudio 309/KEYNOTE-775, fue consistente con los resultados observados en el ensayo KEYNOTE-146 y el perfil de EA conocidos de cada agente en monoterapia (21,44,45,46,47,48,49). En comparación con la quimioterapia estándar, la combinación pembro+lenva mostró un perfil de seguridad peor, con mayor número de pacientes con EA relacionados con el fármaco (97,3% vs. 93,8%, respectivamente), EA relacionados con el fármaco de grado 3-5 (77,8 % vs. 59%), EA graves relacionados con el tratamiento (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%). Las muertes relacionadas con el tratamiento fueron comparables entre los brazos del estudio. Los EA más frecuentes (incidencia de $\geq 30\%$ en los respectivos grupos de tratamiento) fueron hipertensión, hipotiroidismo, diarrea, náuseas, disminución del apetito, vómitos, disminución del peso corporal, fatiga y artralgia entre las pacientes que recibieron pembro+lenva y anemia, náuseas, neutropenia y alopecia entre las que reciben quimioterapia. También la combinación pembro+lenva presentó un peor perfil de seguridad que las monoterapias por

separado y consistentes con los de sus respectivos ensayos clínicos. En el brazo de pembrolizumab+lenvatinib se encontraron frecuencias de EA que llevaron a la interrupción o reducción de la dosis de lenvatinib, o a la suspensión de cualquier fármaco, en el 69,2%, 66,5% y 33,0%, respectivamente, y fueron consistentes con las observadas para la combinación pembrolizumab+lenvatinib en otros ensayos en los que se administró la combinación en indicaciones diferentes al CE (84,8%, 66,1% y 28,3%) y con la información disponible de otros ensayos clínicos de lenvatinib en monoterapia (67,6%, 47,5% y 26,7%).

El perfil de seguridad de la combinación pembrolizumab+lenvatinib en mujeres con edad ≥ 75 años mostró con respecto a la quimioterapia estándar, mayor número de pacientes con EA graves relacionados con el tratamiento, muertes y discontinuaciones del tratamiento con lenvatinib en comparación con las otras categorías de edad. Sin embargo, las conclusiones son limitadas debido al pequeño número de pacientes ≥ 75 años.

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, comunicó 52 EA adicionales, ninguno de los cuales fueron EA mortales, ni se identificaron nuevos problemas de seguridad, siendo consistente con lo previamente informado.

Un estudio retrospectivo a pequeña escala (50) ha sugerido que una dosis inicial de lenvatinib 14 mg por día no compromete la eficacia y mejora la seguridad, si bien, el pequeño número de pacientes no permite sacar conclusiones en este sentido (de los 70 pacientes del estudio solo 16 fueron tratados con una dosis de 20 mg por día).

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 (51) y la combinación de pembrolizumab con quimioterapia estándar (carboplatino+paclitaxel) seguida de mantenimiento (hasta 14 ciclos de mantenimiento cada 6 semanas) con pembrolizumab (52). 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 dMMR/MSI-H (51,52). Actualmente, la combinación de inmunoterapia con quimioterapia en CE avanzado o recurrente no está aprobada en la Unión Europea.

Avelumab en monoterapia ha mostrado 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 (53). Con durvalumab en monoterapia en un estudio de fase II PHAEDRA, la TRO fue del 47% en 35 pacientes con CE avanzado con dMMR (54). 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 (55). 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.

Con posterioridad a la autorización de la combinación de pembrolizumab con lenvatinib, la EMA autorizó pembrolizumab como monoterapia para un subconjunto de pacientes con tumores sólidos MSI-H o dMMR, incluido el CE, concretamente para el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente con MSI-H o dMMR en adultos 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 (23) en base a los resultados del ensayo de fase II KEYNOTE-158 multicéntrico, no aleatorizado, abierto (23,44), que es objeto de otro informe de posicionamiento. La variable primaria de eficacia fue la TRO evaluada mediante RCI usando los criterios RECIST 1.1. En las 83 pacientes con CE y dMMR la TRO fue del 51% (IC 95%: 39,4-61,81) y la mediana de duración de la respuesta (meses) no se había alcanzado en el momento del análisis (IC 95%: 2,9-60,4+) (23). No se dispone de una comparación directa de pembrolizumab cuando se usa en combinación con lenvatinib frente a pembrolizumab en monoterapia (23).

Dostarlimab en un ensayo fase I (GARNET), abierto, de un solo brazo, no controlado, mostró actividad antitumoral en 143 pacientes con CE con MSI-H/dMMR avanzado o en recaída después del tratamiento previo con quimioterapia con platino, con TRO del 43,5% (10,2% RC y 33,3% RP) y una mediana de la DR que no se había alcanzado en el momento del corte de datos, con un rango de 2,6 a +28,1 meses (co-variables principales evaluadas con criterios RECIST v1.1 por RCI) (56). Tampoco se habían alcanzado las medianas de SLP y SG (variables secundarias). En pacientes con enfermedad pMMR la TRO fue del 13,4%. Los datos de eficacia actualizados con una mediana de seguimiento de 27,6 meses (fecha de corte de datos de 1 de noviembre de 2021) en las 143 pacientes con CE MSI-H/dMMR, la TRO fue del 45,5% (16,1% RC y 29,4% RP), no se había alcanzado la mediana de duración de la respuesta y el 80% de las pacientes la duración de la respuesta fue ≥ 12 meses y en el 44,6% ≥ 24 meses. La tasa de control de la enfermedad (TCE) fue del 60,1% (pacientes con RC, RP y enfermedad estable) (57).

El perfil de seguridad de dostarlimab se caracteriza por reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, siendo los EA más frecuentes las náuseas, diarrea, anemia, fatiga y astenia (58); la mayoría de grado 1-2 que sugiere un perfil de tolerabilidad aceptable y más favorable que la combinación pembro+lenva. Se ha de tener en cuenta que la combinación pembro+lenva se ha evaluado en un estudio de fase III (estudio 309/KEYNOTE-775) frente a un comparador activo (quimioterapia según práctica habitual en este momento), por lo que no son estudios comparables, y los resultados del estudio 309/KEYNOTE-775 en población pMMR presentan mayor evidencia.

En determinadas pacientes, particularmente aquellas con histología endometroide, de bajo grado, con receptores de estrógeno y progesterona positivos, y sin enfermedad metastásica rápidamente progresiva (59,60) la terapia endocrina representa una alternativa aceptable al tratamiento de primera o segunda línea con quimioterapia: se tolera bien y carece de las toxicidades asociadas a la quimioterapia citotóxica. Aproximadamente del 15 al 30% de las mujeres responden a la terapia endocrina, con respuestas más frecuentes en los tumores de bajo grado y expresión de receptor de estrógeno (59) y si bien, la mayoría de las remisiones son parciales y de duración relativamente breve, algunas pacientes pueden tener estabilización de la enfermedad durante períodos prolongados con beneficio clínico (> 2 años) (61).

Las opciones de tratamiento sistémico hasta ahora disponibles para el CE recurrente o avanzado en segunda línea (con exposición previa a la terapia que contiene platino) incluyen doxorubicina liposomal, oxaliplatino, docetaxel, topotecán y bevacizumab (19). Los datos disponibles de estos agentes son limitados, provienen de pequeños estudios, no comparativos, que muestran que el beneficio clínico general es de corta duración, con TRO que oscilan entre el 13,5% (IC del 90%: 6,5-27) para bevacizumab, anticuerpo monoclonal anti-VEGF (62) y el 27,3% (IC del 95%: 15-42,8) con paclitaxel (63). En el ensayo MITO Group END-2, un ensayo fase II de escasa potencia estadística, 108 pacientes que habían recibido ≤ 1 régimen previo a base de platino y progresaron > 6 meses después de completar la terapia de primera línea, fueron tratadas con la combinación carboplatino+paclitaxel y asignadas a recibir tratamiento con o sin bevacizumab de forma aleatoria (64). La adición de bevacizumab al tratamiento con carboplatino más paclitaxel no mostró diferencias significativas, con una HR de 0,84 ($p=0,43$) para SLP y 0,71 ($p=0,24$) para SG (64). Los datos históricos sobre la monoterapia con doxorubicina en un entorno similar mostraron una mediana de SG de 5,8 meses (IC 95%: 1,0-15,0 meses) (65). Doxorubicina liposomal pegilada presenta menor cardiotoxicidad pero tiene una actividad limitada con TRO del 9,5% (21). Con paclitaxel en pacientes que no fueron tratados previamente con este agente, se han obtenido TRO del 25% (63). Estos ensayos reflejan tasas de respuesta bajas en población no seleccionada por biomarcadores. Para las pacientes cuyos tumores no presentan dMMR/MSI-H o carga mutacional tumoral (TMB) alta y que han progresado a pesar de la quimioterapia previa (doblete de platino), la elección del tratamiento de segunda línea hasta ahora, dependía entre otros factores relacionados con la paciente y el tumor, y del intervalo libre de tratamiento de platino.

Teniendo en cuenta el contexto de la enfermedad, que las recaídas después de la quimioterapia de primera y/o segunda línea confieren un pronóstico desfavorable, que el CE que progresa después de la quimioterapia de primera

línea tiene baja probabilidad de respuesta a una segunda línea de quimioterapia y que las opciones de tratamiento disponibles son limitadas, los resultados de eficacia comunicados en TRO, SLP y SG así como el tamaño y la duración del efecto antitumoral observado con la combinación de pembrolizumab con lenvatinib proporciona un beneficio clínico importante (según la escala ESMO) en pacientes con CE avanzado o recurrente que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino.

Conclusión

Los resultados de eficacia del estudio 309/KEYNOTE-775 de fase III muestran la actividad antitumoral de pembrolizumab en combinación con lenvatinib en el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente que progresa durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto (neoadyuvante/adyuvante/avanzado o recurrente). La combinación pembrolizumab y lenvatinib respecto a la quimioterapia estándar (paclitaxel o doxorubicina) mostró un beneficio estadísticamente significativo en las variables co-primarias de eficacia (SLP y SG) tanto en la población por intención de tratar como en mujeres con pMMR.

Los resultados de SLP y SG fueron estadísticamente significativos en el primer análisis intermedio (IA1) y clínicamente relevantes en la población ITT y pMMR y aunque las TRO no fueron muy altas, se duplicaron en comparación con la quimioterapia. El análisis final preespecificado para la SG con aproximadamente 16 meses de seguimiento adicional confirmó los resultados del primer análisis intermedio.

En el análisis final, la mediana de la SLP fue de 7,2 meses con pembro+lenva y de 3,8 meses con quimioterapia en la población por ITT (HR 0,56, IC 95%: 0,47, 0,66, $p > 0,0001$) y la mediana de la SG fue de 18,7 frente a 11,9 meses con pembro+lenva y quimioterapia, respectivamente (HR 0,65, IC 95%: 0,55, 0,77, $p < 0,0001$). La TRO (variable secundaria) fue del 32% (7% RC) vs. 15% (3% RC) con pembro+lenva y quimioterapia, respectivamente.

El beneficio del tratamiento en términos de SG, SLP y TRO para la combinación de pembrolizumab con lenvatinib en comparación con quimioterapia parece consistente en general en todos los subgrupos principales analizados, tanto en la población ITT como en las pacientes con pMMR, y en el subgrupo de pacientes con dMMR (resultados exploratorios).

El perfil de seguridad de pembrolizumab con lenvatinib respecto a la quimioterapia estándar es diferente, con mayor frecuencia EA de cualquier grado relacionados con el tratamiento, así como mayor porcentaje de disminuciones de dosis, interrupciones de dosis y suspensiones del tratamiento por EA en el brazo de pembro+lenva vs. quimioterapia, si bien, las muertes relacionadas con el tratamiento fueron comparables entre los brazos del estudio. Los efectos adversos más frecuentes (>30% de los sujetos) con pembrolizumab en combinación con lenvatinib fueron: hipertensión, hipotiroidismo, diarrea, náuseas, disminución del apetito, vómitos, pérdida de peso, fatiga y artralgia.

Los efectos adversos de especial interés y clínicamente relevantes con pembrolizumab en combinación con lenvatinib fueron consistentes y en línea con lo esperado para la monoterapia, y aunque fueron más frecuentes, la mayoría, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado, reducir la dosis de lenvatinib o de suspender definitivamente el tratamiento. No se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Con los datos actualmente disponibles y teniendo en cuenta que las posibles alternativas de tratamiento tienen un beneficio clínico muy limitado, la combinación de pembrolizumab con lenvatinib sería una opción preferente en pacientes con CE avanzado o recurrente tras el tratamiento de esquemas basados en platino, en cualquier contexto (incluido neoadyuvante/adyuvante) y no candidatas a cirugía curativa o radioterapia, considerando los diferentes perfiles de seguridad de cada tipo de tratamiento y las comorbilidades de las pacientes. Las pacientes deben presentar buen estado funcional ECOG 0-1.

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) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

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, Giordelli 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, Reznick 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. Prendergast EN, Holman LL, Liu AY, Lai TS, Campos MP, Fahey JN, et al. Comprehensive genomic profiling of recurrent endometrial cancer: implications for selection of systemic therapy. *Gynecol Oncol.* 2019;154:461-6.
10. 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.* 2007;25(33):5158-64.
11. 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.
12. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103-104.
13. Morice P et al. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.
14. Oncoguía Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO): Cáncer de endometrio. *Prog Obstet Ginecol.* 2017;60(3):274-302.
15. 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
16. 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
17. 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.
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine Neoplasms. Versión 2.2021. <https://www.nccn.org/home>
19. 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.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43129-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43129-1/fulltext)
20. 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.



21. 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.2002.08.17.
22. 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.
23. Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
24. Ficha Técnica de Lenvima® (lenvatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_es.pdf
25. Ficha Técnica de Jemperli® (dostarlimab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_es.pdf
26. Hamilton CA, Pothuri B, Arend RC, Backes FJ, Gehrig PA, Soliman PT, et al. Endometrial cancer: a society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations, part II. *Gynecol Oncol*. 2021;160(3):827-34.
27. European Public Assessment Report (EPAR). 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
28. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jan 19, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330.
29. Vergote I, Powell MA, Teneriello MG, Miller DS, Garcia AA, Mikheeva ON, et al. Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2020 Mar;156(3):575-582. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.12.039.
30. European Medicines Agency (EMA). Keytruda (pembrolizumab). Procedural steps taken and scientific information after the authorisation Application number II/0128. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab with lenvatinib for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer. Technology appraisal guidance [TA904]. Published: 21 June 2023. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta904>
32. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Simultaneous review decisions for pembrolizumab plus lenvatinib in Australia, Canada and US. 2019 September 17. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/simultaneous-review-decisions-pembrolizumab-plus-lenvatinib-australia-canada-and-us>
33. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-pembrolizumab-and-lenvatinib-advanced-endometrial-carcinoma>
34. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-164.html>.
35. 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.
36. ESMO-MCSB Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-336-1>
37. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2159-66.
38. McMeekin S, Dizon D, Barter J, Scambia G, Lisyanskaya A, Oaknin A, et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Jul;138(1):18-23.
39. 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.
40. 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.
41. 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.



42. Dizon DS, Blessing JA, McMeekin DS, Sharma SK, Disilvestro P, Alvarez RD. Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer: Gynecologic Oncology Group trial 129-P. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3104-3108. doi:10.1200/JCO.2008.20.699.
43. 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.
44. 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):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105.
45. 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.
46. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2981-92.
47. 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.
48. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372: 2521-32.
49. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621-30.
50. How JA, Patel S, Fellman B, et al. Toxicity and efficacy of the combination of pembrolizumab with recommended or reduced starting doses of lenvatinib for treatment of recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;162:24-31.
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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.
55. 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.
56. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dostarlimab (Jemperli®) en segunda línea en cáncer de endometrio con pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) en recaída o avanzado. PT 130-2023/V1/25042023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-130-Jemperli-dostarlimab.pdf>
57. European Medicines Agency (EMA). Jemperly (dostarlimab). Procedural steps taken and scientific information after the authorization. Application number II-0013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jemperli-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
58. 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
59. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Sep-Oct;17(5):964-78. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00897.x.
60. 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.
61. Markman M. Hormonal therapy of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:673.
62. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. . Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2259-2265. doi:10.1200/JCO.2010.32.6397.



63. 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.
64. 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.
65. Makker V, Hensley ML, Zhou Q, Iasonos A, Aghajanian CA. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(5):929-934. doi:10.1097/IGC.0b013e3182915c20

