

1. TÍTULO

Indicación de Pembrolizumab (Keytruda®) en pacientes con cáncer de endometrio irresecable 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: *microsatellite instability-high*) que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

El presente informe se centra en la valoración de la indicación pembrolizumab (Keytruda®) en pacientes con cáncer de endometrio irresecable o metastásico dMMR/MSI-H que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia.

La dosis recomendada de pembrolizumab, administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos, es de 200 mg cada 3 semanas o de 400 mg cada 6 semanas, hasta un máximo de 35 o 17 ciclos, respectivamente. La selección de paciente será realizada en función del estatus del sistema MMR o de la inestabilidad de microsatélites.

Pembrolizumab está aprobado por la EMA y por la FDA en pacientes con cáncer de endometrio irresecable o metastásico dMMR/MSI-H que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino. Esta indicación presenta un rango de beneficio clínico ESMO-MCBS v1.1 score 3, basándose en los resultados del estudio Keynote-158.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Junio de 2023

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) es el tumor ginecológico más frecuente y el cuarto en frecuencia en las mujeres en Europa. En el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), “Las Cifras del Cáncer en España 2023” se estima que 7.171 nuevos casos serán diagnosticados en España durante este año. En las últimas décadas se está observando

un aumento de la incidencia y de la mortalidad. Este incremento podría deberse, entre otras causas, al aumento de la edad media de la población y a la obesidad. El CE es más frecuente en mujeres posmenopáusicas y la mayoría de los casos son diagnosticados entre los 65 y 75 años.

Aproximadamente el 20% de las pacientes con CE se diagnostican como enfermedad avanzada o metastásica, es decir en estadios III ó IV. En estos casos la supervivencia global (SG) a los 5 años se estima entre el 20 y el 25%. Si bien, todavía no conocemos del impacto del tratamiento de inmunoterapia en primera línea a largo plazo.

El subtipo más frecuente de CE es el carcinoma endometriode, que representa aproximadamente el 80% de los casos. Este subtipo, puede ser a su vez clasificado en función del grado de diferenciación, en bajo grado, G1-2, o alto, G3. Le siguen en frecuencia otros tumores como los serosos, células claras y carcinosarcomas, todos ellos considerados de alto grado. De acuerdo al análisis de secuenciación del exoma realizado en el proyecto *The Cancer Genome Atlas Research Network* (TCGA), se realizó una clasificación molecular del CE en 4 subtipos: ultramutado o con mutaciones en el dominio exonucleasa del gen polimerasa épsilon (*POLE*); hipermutado o con MSI-H; con bajo número de copias o *TP53* no mutado, y con alto número de copias o *TP53* mutado. Se estableció además que cada subgrupo se asociaba a un pronóstico, siendo el subtipo *POLE* el de mejor pronóstico, y el de *TP53* mutado el de peor.

Las determinaciones diagnósticas que permiten clasificar los 4 subtipos moleculares de CE son, por un lado la secuenciación de las mutaciones en *POLE*, y por otro la inmunohistoquímica de p53, y de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Estas últimas 4 proteínas forman parte del sistema de reparación del ADN *mismatch repair* (MMR). Se considera que un tumor tiene una deficiencia en el sistema MMR cuando hay una pérdida de al menos una de las 4 proteínas reparadoras. Otra manera de medir el funcionamiento del sistema MMR es mediante el estudio de las secuencias de microsatélites. De tal manera, que los tumores en los que el sistema MMR no funcione adecuadamente tendrán una alta inestabilidad de MSI-H. Entre el 20% y el 30% de los CE tienen un dMMR y/o MSI-H, que además de ser un biomarcador que se utiliza como screening para el síndrome de Lynch, es un factor predictivo de buena respuesta al tratamiento con inmunoterapia.

En ausencia de enfermedad a distancia, el tratamiento del CE 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. La indicación de tratamiento adyuvante, y la modalidad de tratamiento (radioterapia externa y/o braquiterapia y/o quimioterapia) se decidirá en función de la existencia de diferentes factores pronósticos de recaída: la histología, el estadio, el grado de diferenciación, la invasión vasculo-linfática y el perfil molecular. Por este motivo, es importante que la decisión terapéutica sea tomada de manera multidisciplinar en un Comité de Tumores.

En los casos diagnosticado de un CE recurrente irrecable o metastásico el tratamiento estándar en primera línea es la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel. De acuerdo a los resultados de los estudios RUBY y NRG-GY018, recientemente comunicados, añadir al tratamiento con carboplatino/paclitaxel, dostalimab (RUBY) o pembrolizumab (NRG-

GY018) mejora la supervivencia libre de progresión (SLP), y probablemente la SG (a la espera de tener un mayor seguimiento), en comparación con carboplatino y paclitaxel. Este beneficio es más llamativo en aquellas pacientes con un CE MMRd/MSI-H. Aunque probablemente la combinación de quimioterapia más inmunoterapia sea el nuevo estándar en primera línea, a fecha de realización de este informe la aprobación de pembrolizumab o dostarlimab en primer línea por parte de las agencias reguladoras todavía está en proceso. Una alternativa en pacientes con tumores de histología endometrioide de bajo grado, teniendo en consideración el estado general y las preferencias de la paciente, es el tratamiento con hormonoterapia, preferiblemente con progestágenos,

En pacientes que progresan a una primera línea con carboplatino/paclitaxel, no disponemos de un régimen de quimioterapia estándar aprobado en Europa. Las opciones de quimioterapia más frecuentemente utilizadas en segunda línea tras un tratamiento previo con carboplatino/paclitaxel son la doxorubicina, convencional o liposomal, y el paclitaxel semanal. Las tasas de respuestas de estos tratamientos varía entre 7 y el 27% y la mediana de SG de entre 6 y 11 meses.

Actualmente existen otras opciones terapéuticas, recientemente aprobadas por la EMA, para pacientes con CE con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino. Por un lado, el dostarlimab (Jemperli®) y el pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia para pacientes con CE MSI-H/dMMR, y por otro, la combinación de pembrolizumab más lenvatinib en pacientes con CE con independencia del estatus del MMR.

La indicación que revisa este informe es la de pembrolizumab (Keytruda®), basada en los resultados del estudio Keynote-158 en el subgrupo de pacientes con CE dMMR/MSI-H irresecable o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino.

5. EFICACIA

La eficacia de pembrolizumab en pacientes con CE MSI-H y/o dMMR recurrente o metastásico que han progresado durante o después de un tratamiento con platino se basa en los resultados del último análisis intermedio del ensayo clínico Keynote-158. Este ensayo es un estudio multicohorte fase II de brazo único con pembrolizumab administrado a dosis de 200 mg una vez cada 3 semanas durante 35 ciclos.

El estudio incluyó varias cohortes con diferentes tipos de tumores: carcinoma anal (cohorte A), adenocarcinoma de vía biliar (cohorte B), tumores neuroendocrinos (cohorte C), carcinoma endometrial (cohorte D), carcinoma epidermoide de cervix (cohorte E), carcinoma vulvar (cohorte F), cáncer microcítico de pulmón (cohorte G), mesotelioma (cohorte H), carcinoma papilar o folicular de tiroides (cohorte I), carcinoma de glándulas salivares (cohorte J), o cualquier tumor sólido avanzado (incluidos los anteriores y con excepción del cáncer colorrectal) que presentase MSI-H/dMMR (cohorte K). La determinación del estatus del sistema MMR se realizó de forma prospectiva mediante una PCR para medir la MSI, o realizando una inmunohistoquímica de MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6.

En la actualización del 15 de octubre de 2021 de la cohorte K se habían analizado 205 pacientes con MSI-H/dMMR, 83 de las cuales habían sido diagnosticadas de CE. Todas las pacientes habían recibido al menos una dosis de pembrolizumab y habían tenido un seguimiento igual o superior a 6 meses. En el momento de este análisis, de estas 83 pacientes, 10 (12%) continuaban con pembrolizumab y 17 (20,5%) lo habían completado. De las 56 (67,5%) que habían suspendido el tratamiento, 38 (45,8%) lo suspendieron por progresión radiológica de la enfermedad, 5 (6%) por progresión clínica, 6 (7,2%) por efectos adversos, 4 (4,8%) por decisión del paciente, 1 (1,2%) por decisión del investigador y 2 (2,4%) pacientes al haber alcanzado una respuesta radiológica completa.

La evaluación radiológica se realizó al inicio, cada 9 semanas durante el primer año, y posteriormente cada 12 semanas, salvo que estuviese clínicamente indicado adelantarla. El objetivo principal fue la tasa de respuestas objetivas evaluadas por una revisión central independiente de acuerdo a los criterios RECIST 1.1. Los objetivos secundarios de eficacia fueron la duración de la respuesta, la SLP y la SG. También se evaluó la calidad de vida mediante los cuestionarios de la European Organization for the Research and Treatment of Cancer EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D en la semana 9.

Las características basales de las 83 pacientes con CE fueron las siguientes: mediana de edad de 64 años (rango de 42 a 86 años), con un ECOG 0 en el 45,8% y un ECOG 1 en el 54,2% de los casos. El 97,6% de las pacientes tenían enfermedad metastásica a distancia. En relación a los tratamientos previos, el 65,1% habían recibido radioterapia, el 85,5% habían sido intervenidas quirúrgicamente y todas (100%) habían recibido un tratamiento sistémico previo (el 47% \geq 2 líneas previas). En cuanto a la quimioterapia previamente recibida, el 90,4% había recibido carboplatino, el 2,4% cisplatino y el 7,2% otra quimioterapia.

Los resultados de eficacia en la actualización del 15 de octubre de 2021 fueron los siguientes: la tasa de respuestas, objetivo primario del estudio, fue del 50,6% (15,7% de respuestas completas y 34,9% de respuestas parciales) con un tasa de control de la enfermedad del 69,9%. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado, pero el porcentaje de pacientes con duración de la respuesta del 65,4% a los 2 años y del 59,9% a los 3. La mediana de SLP fue de 13,1 meses (4,9-25,7) y la mediana de SG no había sido alcanzada.

Las principales limitaciones relacionadas con la eficacia de pembrolizumab en CE irresecable o metastásico con MSI-H/dMMR están en el diseño del ensayo KEYNOTE-158, ya que se trata de un estudio de brazo único con un número limitado de pacientes y que tiene como objetivo principal la tasa de respuestas.

Sin embargo, se disponen de resultados concordantes de otros fármacos antiPD-1/PD-L1 en esta población. En este sentido destacar la cohorte A1 del ensayo clínico GARNET, ensayo fase I de brazo único. En este estudio la tasa de respuestas de pacientes con CE con MSI-H y/o dMMR después de un tratamiento previo con platino que reciban tratamiento con dostalimab fue del 45,5% con una tasa de control de la enfermedad del 60,1%.

6. SEGURIDAD

Los datos de seguridad de pembrolizumab en monoterapia en tumores sólidos irresecables o metastásicos con MSI-H y/o dMMR proceden del análisis agrupado de 475 pacientes adultos

incluidos en los ensayos Keynote-158 (351 pacientes procedentes de la cohorte K) y Keynote-164 (124 pacientes).

De los 475 pacientes incluidos en la población del análisis de seguridad, el 95,8% presentó al menos un efecto adverso y en el 65,3% fueron efectos adversos relacionados con el tratamiento. En el 49,9% de los casos se comunicaron efectos adversos grado ≥ 3 . Un 41,1% de los efectos adversos llevaron a modificar el tratamiento con pembrolizumab y un 9,9% ha suspenderlo.

Los efectos adversos de cualquier grado relacionados con el tratamiento que ocurrieron con mayor frecuencia fueron prurito (13,5%), fatiga (12,6%), diarrea (11,8%), artralgia (10,7%), hipotiroidismo (9,5%), astenia (8,8%), náuseas (7,8%), erupción cutánea (6,9%) y disminución del apetito (3,2%). Los efectos grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento fueron el aumento de ALT (1,1%), fatiga (0,8%) y neumonitis (0,8%).

Con pembrolizumab, al igual que con otros antiPD-1/PD-L1 se han comunicado reacciones adversas de especial interés y infusionales relacionadas. Se comunicaron efectos adversos con pembrolizumab en el 22,7% de los pacientes, en el 19,4% relacionados con el tratamiento. Los efectos adversos de especial interés grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento se comunicaron en el 4,0%. Los efectos adversos de especial fueron hipotiroidismo (11,2%), hipertiroidismo (5,3%), neumonitis (3,2%), colitis (2,1%), reacciones cutáneas graves como eritema multiforme o rash (1,3%), miositis (1,1%), pancreatitis (1,1%) hepatitis (0,8%) nefritis (0,4%), síndrome Guillain-Barre (0,4%), diabetes (0,4%) y miocarditis, sarcoidosis, uveítis y vasculitis (0,2% cada uno). En 6 (1,3%) pacientes se comunicaron reacciones relacionadas con la infusión de pembrolizumab. En el conjunto de datos de seguridad agrupados se produjeron 22 muertes (5,24%), 3 de las cuales fueron relacionadas con pembrolizumab por el investigador (miocarditis, neumonía y síndrome de Guillain-Barré).

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

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Se ha aplicado para la valoración la escala de magnitud del beneficio clínico de la ESMO versión 1.1 (ESMO-MCBS v1.1) para estudios de un solo brazo en el contexto de enfermedades huérfanas o con una necesidad no cubierta cuando el objetivo primario es la TR o la SLP. De acuerdo con la escala la calificación para pembrolizumab en pacientes con cáncer de endometrio irresecable o metastásico dMMR/MSI-H que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino la calificación es de 3.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Pembrolizumab en monoterapia ha mostrado una actividad antitumoral significativa en pacientes con CE irrecusable o metastásico con dMMR/MSI-H tras progresión a una quimioterapia basada en platino, de acuerdo con el análisis dentro del ensayo clínico fase II Keynote-158. La tasa de respuestas evaluada por una revisión central independiente fue del 50,6%, sin haber alcanzado en el momento del análisis la mediana de duración de la respuesta. El 65,4% de las pacientes continuaban en respuesta a los 2 años y un 59,9% a los 3. En el último corte de datos la mediana de SG no se había alcanzado (con el 38,6% de eventos reportados) mientras que la mediana de SG en pacientes con CE metastásico tratadas con quimioterapia en una segunda línea es habitualmente inferior al año.

Aunque se trata de un estudio de brazo único con un número limitado de pacientes y que tiene como objetivo principal la tasa de respuestas, son resultados que muestran un claro beneficio para pacientes con CE MMRd/MSI-H, que además son similares a otros estudios realizados con fármacos antiPD-1/PDL-1 en monoterapia en esta población.

Con respecto al perfil de toxicidad de pembrolizumab para esta indicación es coherente y también esta en línea con la experiencia previa con pembrolizumab en monoterapia en otras indicaciones.

Como conclusión de la evaluación SEOM nuestro sistema nacional debería de cubrir la financiación del tratamiento inmunoterapia para las pacientes con CE irrecusable o metastásico con dMMR/MSI-H que no hayan recibido un tratamiento de inmunoterapia en primera línea. Una vez este aprobada la inmunoterapia, en combinación con carboplatino/paclitaxel, en primera línea en base a los resultados de los estudios RUBY y NRG-GY018 serán pocas las pacientes con un dMMR/MSI-H que reciban pembrolizumab en monoterapia en la indicación actual.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113.
- Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Mar 27. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub ahead of print. PMID: 36972022.
- ESMO-MCBS Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-320-1>
- Informe Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
- Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf

- Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al; RUBY Investigators. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Mar 27. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub ahead of print. PMID: 36972026.
- Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al; ESMO Guidelines Committee. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Sep;33(9):860-877.
- Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003777.
- O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Health-related quality of life with pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced microsatellite instability high/mismatch repair deficient endometrial cancer in the KEYNOTE-158 study. *Gynecol Oncol*. 2022 Aug;166(2):245-253. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.06.005. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35835611.
- O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2022;40(7):752-761. doi:10.1200/JCO.21.01874. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34990208; PMCID: PMC8887941.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Honoraria or consultation fees: PharmaMar and GSK

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

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