

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 130-2023/V1/25042023**

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

Fecha de publicación: 25/04/2023

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) es el sexto cáncer más frecuente en las mujeres y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario (1). Es el tipo de cáncer ginecológico más frecuente en España (2). En el año 2020 la incidencia fue de 6.597 casos y 1.647 muertes en nuestro país (1, 2), aproximadamente con una incidencia de 13,1 casos/100.000 mujeres/año y una mortalidad de 2,2 casos/100.000 mujeres/año (3). El CE predomina en mujeres posmenopáusicas, más del 90% de los casos se diagnostican en mujeres mayores de 50 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 63 años, sólo un 4% de las pacientes son diagnosticadas antes de los 40 años (2). Se estima que el riesgo de una mujer de desarrollar CE a la edad de 75 años oscila entre el 0,6% en los países en desarrollo y el 1,6% en los países desarrollados (4).

Un 75-80% de los casos son diagnosticados en estadio I de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) con una tasa de supervivencia a 5 años de un 90%. La tasa de supervivencia a 5 años es más baja cuando existe diseminación regional (68%) o a distancia (17%) (2). Aproximadamente a un 20% se diagnostica enfermedad avanzada o metastásica (estadio III o IV) (5). El CE avanzado es aquel en estadio \geq IIIB sin opciones de tratamiento local (cirugía o radioterapia) o con enfermedad recurrente independientemente del estadio inicial, que ya ha recibido 1 o 2 líneas de terapia anticancerosa, de las cuales una debe haber sido un doblete de platino.

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 (6).

Los factores de riesgo para CE incluyen edad, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, nuliparidad, menopausia tardía, hiperestrogenia, tumores productores de estrógenos, antecedentes de cáncer de mama y el uso de tamoxifeno (7).

En la actualidad la estadificación del CE es quirúrgica patológica en base al tipo y grado histológico, la invasión del miometrio, el compromiso cervical y la extensión extrauterina de la enfermedad. El sistema de estadificación más utilizado a nivel mundial es el de la FIGO 2009 (8, 9).

El pronóstico del CE depende principalmente del estadio en el momento del diagnóstico y de la histología del tumor. Los estadios más tempranos y la histología endometriode (Tipo I), relacionada con la exposición a estrógenos y la obesidad, hormonodependiente, es la más frecuente (80%), por lo general se diagnostican en mujeres más jóvenes o perimenopáusicas y se asocia con un mejor pronóstico, mientras que los estadios avanzados y las histologías no endometrioides (Tipo II), como la serosa, la de células claras (incluyendo carcinosarcomas) y la mixta, sin relación con la exposición a estrógenos y sin respuesta a tratamiento hormonal, se asocian con un peor pronóstico (10, 11). Los adenocarcinomas endometrioides representan alrededor del 75 al 80% de los cánceres endometriales.

La inestabilidad de microsatélites (MSI, por sus siglas en inglés, *microsatellite instability*) 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). Según cuál sea el grado de alteración de los genes codificantes de las proteínas MMR, la inestabilidad de los microsatélites se denomina MSI-H (H: high/alta) o MSI-L (L: low/baja). 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 (12).

El CE está asociado en un 30% a MSI-H y con pérdida del mecanismo de apareamiento de bases (dMMR, *mismatch repair deficiency*, por sus siglas en inglés), variando esta proporción según la histología y el grado del tumor (13-15). La tasa de dMMR/MSI-H en el CE estadio III o IV según la FIGO oscila entre el 6% y el 17% (16).

Hasta la autorización de dostarlimab no había terapias aprobadas ni regímenes específicos recomendados por las guías de consenso como estándar para pacientes que han progresado en o después del tratamiento con un régimen que contiene platino (17). Las opciones de terapia sistémica utilizadas en segunda línea (con exposición previa a la terapia que contiene platino) en el CE recurrente o avanzado incluyen doxorubicina liposomal, oxaliplatino, docetaxel, topotecán y bevacizumab (18-22), que proporcionan tasas de respuesta objetiva (TRO) del 7% al 14% y una mediana de supervivencia global (SG) de entre

6 a 11 meses (18-22), pero ninguna está aprobada en Europa.

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 (23, 24).

DOSTARLIMAB (JEMPERLI®)

Dostarlimab en monoterapia ha sido autorizado de forma condicional para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio en recaída o avanzado con pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR)/inestabilidad de microsátélites alta (MSI-H) que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino (25).

Dostarlimab está disponible como concentrado para solución para perfusión. El vial de 10 ml contiene 500 mg de dostarlimab.

La dosis recomendada de dostarlimab en monoterapia es de 500 mg cada 3 semanas (Q3W) durante 4 ciclos, seguida de 1.000 mg cada 6 semanas (Q6W) durante todos los ciclos posteriores. El intervalo entre el cuarto y quinto ciclo es de 3 semanas. La administración de dostarlimab puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se recomienda la reducción de la dosis. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento en función de la seguridad y tolerabilidad de cada paciente.

Antes de iniciar tratamiento se debe determinar el estado tumoral dMMR/MSI-H mediante una prueba validada (inmunoquímica (IHQ); reacción en cadena de la polimerasa (PCR); secuenciación de nueva generación (NGS)) (25).

Farmacología

Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado del isotipo IgG4 que se une a los receptores de muerte celular programada (PD-1) y bloquea las interacciones de unión con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. La inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía de PD-1 resulta en la inhibición de la función de las células T, como la proliferación, la producción de citoquinas y actividad citotóxica. Dostarlimab potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas inmunitarias antitumorales, mediante el bloqueo de la unión de PD-1 a PD-L1 y PD-L2. En modelos tumorales de ratones sintéticos, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio lugar a una disminución del crecimiento tumoral (25).

Eficacia (25-28)

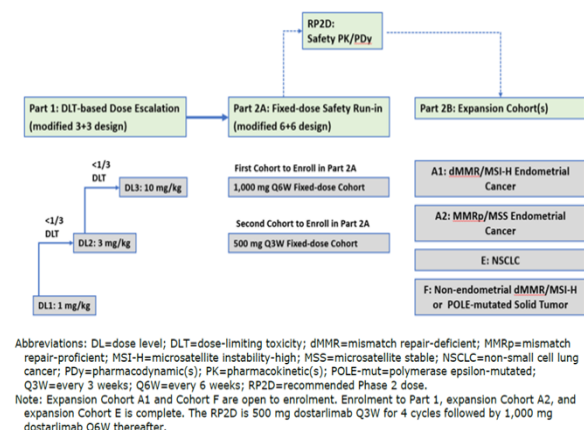
La eficacia y seguridad de dostarlimab en CE en recaída o avanzado, se evaluaron en el estudio de fase I 4010-01-001 (GARNET), multicéntrico, abierto, de un solo brazo, no

controlado, de cohortes paralelas múltiples en pacientes con tumores sólidos avanzados. Este estudio se realizó en 2 partes (Figura 1). En la Parte 1, se utilizó un diseño 3 + 3 modificado para evaluar las toxicidades limitantes de la dosis, la seguridad general y el perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de dosis ascendentes de dostarlimab basadas en el peso. No se observaron toxicidades limitantes de la dosis, y se consiguió la total ocupación de los receptores en todas las dosis estudiadas durante todo el intervalo de dosificación. La Parte 2 del estudio se subdividió en la Parte 2A y la Parte 2B. En la parte 2A (cohortes de evaluación de seguridad de dosis fija) del estudio se evaluó la seguridad y tolerabilidad de dostarlimab de 2 dosis fijas (no basadas en el peso) de dostarlimab: 500 mg administrados cada 3 semanas (Q3W, por sus siglas en inglés) y 1.000 mg administrados cada seis semanas (Q6W, por sus siglas en inglés) hasta 2 años. A las mujeres de la Parte 2A que recibieron al menos 4 ciclos de dostarlimab utilizando el régimen de dosificación Q3W se les permitió cambiar al régimen de dosificación Q6W. Se determinó que la dosis terapéutica recomendada era de 500 mg Q3W para los primeros 4 ciclos, seguida de 1.000 mg Q6W para todos los ciclos posteriores. En la Parte 2B se evaluó la eficacia y seguridad de dostarlimab con este esquema de dosificación en cuatro cohortes de expansión (figura 1).

La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H se determinó prospectivamente en base a pruebas de determinación locales. Se utilizaron técnicas de diagnóstico locales certificadas, IHQ, PCR o NGS, según disponibilidad en cada centro, si bien, el protocolo del estudio se modificó para utilizar sólo los resultados de IHQ centralizados para clasificar a las pacientes.

En la Figura 1 se presenta el esquema del estudio GARNET.

Figura 1. Esquema del estudio GARNET.



Parte 2B. Cohorte A1. Estudio 4010-01-001 (GARNET)

En la cohorte A1 de la Parte 2B del estudio GARNET se incluyeron pacientes con CE recurrente o avanzado con dMMR/MSI-H que habían progresado durante o después de al menos 1, pero no más de 2 líneas de terapia anticancerosa (de las cuales, al menos 1, debía ser un régimen de quimioterapia basado en platino). Se permitieron todos los tipos histológicos de CE, excepto sarcoma endometrial (si podía ser incluido el carcinosarcoma). La población de eficacia fueron mujeres adultas (≥ 18 años) con CE recurrente o avanzado (\geq estadio III B) confirmado histológica o citológicamente, con lesiones medibles al inicio del estudio según los criterios de evaluación de la respuesta de tumores sólidos RECIST v1.1. por revisión radiológica central independiente enmascarada (RCIE) y con un seguimiento de al menos 24 semanas o menos de 24 semanas de seguimiento si el tratamiento se suspendía por toxicidad o progresión de la enfermedad. Se permitía el tratamiento previo con terapias hormonales y no se contabilizó para el número de terapias previas. Se excluyeron del estudio pacientes que hubieran recibido terapia previa con fármacos anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2, con estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) igual o superior a 2, pacientes con metástasis cerebrales activas o meningitis carcinomatosa, pacientes con otros tumores malignos que progresaron o requirieron tratamiento en los últimos 2 años (con excepción del carcinoma de células basales de la piel, el carcinoma de células escamosas de la piel o cáncer cervical *in situ*). Tampoco se incluyeron en el estudio, entre otros factores, pacientes con inmunodeficiencia o tratamiento inmunosupresor en los últimos 7 días, infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C activas, enfermedad autoinmune activa que requiriese tratamiento sistémico en los últimos 2 años (excluyendo la terapia de sustitución), antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o la administración de vacuna viva en los últimos 14 días.

Las pacientes recibieron 500 mg de dostarlimab Q3W durante 4 ciclos, seguidos de 1.000 mg de dostarlimab Q6W. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta dos años, si bien, el tratamiento podía continuar más allá de los 2 años si el investigador consideraba que la paciente seguía beneficiándose del tratamiento.

El objetivo principal en la cohorte A1 fue la evaluación de la actividad antitumoral de dostarlimab. Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) definida como la proporción de pacientes que alcanzaron la mejor respuesta (BOR, por sus siglas en inglés), una respuesta completa o una respuesta parcial confirmada y la duración de la respuesta (DR) definida como el tiempo desde la primera evidencia documentada de respuesta completa o parcial hasta el primer signo documentado de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que ocurriese primero, y fueron evaluadas por un comité de radiólogos expertos independientes (RCIE, revisión central independiente

enmascarada) según criterios de evaluación de la respuesta de tumores sólidos RECIST v1.1 (29).

Las variables secundarias fueron entre otras, supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la primera dosis de la medicación del estudio hasta la primera progresión documentada de la enfermedad basada en RCIE utilizando RECIST v1.1 o muerte por cualquier causa, supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde la fecha de la primera dosis del medicamento del estudio hasta la fecha de muerte por cualquier causa, tasa de control de la enfermedad (TCE), definida como la proporción de pacientes con una BOR, una respuesta completa o una respuesta parcial confirmada o enfermedad estable por RCIE utilizando RECIST v1.1, las variables relacionadas con el sistema inmunitario (ir) que se evaluaron fueron la irTRO, irTCE, irDR y irSLP. Como variables exploratorias se analizaron los resultados comunicados—por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés).

Las evaluaciones radiológicas se realizaron en la semana 12 después de la primera dosis de dostarlimab, luego cada 6 semanas (± 10 días) o cuando estuviese clínicamente indicado hasta el mes 12, y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

La población de eficacia fue definida como pacientes que tenían enfermedad medible por RCIE al inicio del estudio y tenían un seguimiento de al menos 24 semanas o tuvieron menos de 24 semanas de seguimiento y se suspendió el tratamiento debido a acontecimientos adversos o progresión de la enfermedad. La eficacia se evaluó en un total de 108 mujeres con CE con dMMR/MSI-H.

Las características basales de las 108 pacientes con CE y dMMR/MSI-H fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 39-80), el 50% eran \geq de 65 años, el 77,8% de raza blanca, 4,6% de raza asiática, 1,9% de raza negra, con estado funcional ECOG de 0 en el 38,9% y de 1 en el 61,1%. El 65,7% presentaban histología de carcinoma endometriode tipo I y el 33,3% de tipo II. En el momento del diagnóstico, el 18,5% de las pacientes con dMMR/MSI-H presentaban estadio IV de acuerdo a la clasificación de la FIGO. Al inicio del estudio (el estadio FIGO más reciente), el 65,7% de las pacientes presentaban estadio IV según FIGO y el 17,6% en estadio III. El subtipo histológico más común fue el tipo I (70,4%). El 36% de las pacientes recibieron dos o más líneas previas de tratamiento, el 90,7% se habían sometido a cirugía anticancerosa previa y el 71,3% se habían sometido a radioterapia previa. La mitad de las pacientes había recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica. La mediana del intervalo libre de progresión desde la última terapia anticancerosa que contenía platino fue de 6,46 meses (rango, 0,2-123,0 meses).

En la Tabla 1 se muestran los resultados de eficacia de la Cohorte A1 con CE y dMMR/MSI-H, tras una mediana de seguimiento de 16,3 meses (fecha de corte marzo 2020). La mediana de duración del tratamiento fue de 26 semanas. Doce pacientes (9,3%) recibieron tratamiento durante ≥ 96 semanas (22 meses). Según las estimaciones de Kaplan-

Meier, la probabilidad de mantener una respuesta en pacientes con CE y dMMR/MSI-H durante 6, 12 y 18 meses fue del 97,9%, 90,9% y 80,1% respectivamente. El 78,3% de las pacientes que respondieron, tuvieron una respuesta que se mantuvo durante al menos 6 meses. En la fecha de corte de marzo de 2020, el 89,4% de pacientes que respondieron mantenían la respuesta.

Tabla 1: Resultados de eficacia de la Cohorte A1 del estudio GARNET en pacientes con CE dMMR/MSI-H.

| Variable | Dostarlimab N=108 |
|---|--|
| Tasa de respuesta objetiva (TRO) | |
| TRO n (%) según RECIST v 1.1 (IC del 95%) | 47 (43,5 %) (34,0; 53,4) ¹ |
| Tasa de respuesta completa (TRC) n (%) | 11 (10,2 %) |
| Tasa de respuesta parcial (TRP) n (%) | 36 (33,3 %) |
| Respuesta no evaluable n (%) | 6 (5,6%) |
| Tasa de control de la enfermedad (TCE)% (IC del 95%) | 55,6% (45,7; 65,1) |
| % enfermedad estable (EE) (IC del 95%) | 12% (6,6; 19,7) |
| Progresión de la enfermedad (PE) n (%) | 39 (36,1%) |
| Duración de la respuesta (DR) | |
| N=47 | |
| Mediana en meses (rango) | No alcanzada ² (2,6; 28,1+) |
| Probabilidad de mantener la respuesta a 6 meses por K-M (IC del 95%) | 97,9% (85,8; 99,7) |
| Probabilidad de mantener la respuesta a 12 meses por K-M (IC del 95%) | 90,9% (73,7;97,1) |

¹ En el momento de corte de datos (1 de Marzo de 2020)

² En el momento de corte de datos no se había alcanzado la mediana de DR

K-M: estimación de curva Kaplan-Meier

Con respecto a los objetivos secundarios relevantes, en el momento del corte de datos del 1 de marzo de 2020, el 47,2% de las pacientes estaban censuradas y se habían observado un total de 57 eventos de SLP. La mediana de SG no se había alcanzado y solo se habían observado 35 eventos de SG. En la Tabla 2 se refleja la probabilidad estimada de SLP y SG en el mes 6, 9 y 12.

Tabla 2: Resultados de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en la Cohorte A1 del estudio GARNET en pacientes con CE y dMMR/MSI-H

| Supervivencia libre de progresión (SLP) | |
|--|-------------------|
| Sujetos sin evento (censurados), n (%) | 51 (47,2%) |
| Sujetos con evento, n (%) | 57 (52,8%) |
| Tasa de SLP, % (IC95%) | |
| 6 meses | 48,6 (38,6-57,9) |
| 9 meses | 47,5 (37,4-56,8) |
| 12 meses | 47,5 (37,4-56,8) |
| Supervivencia global (SG) | |
| Sujetos sin evento (censurados), n (%) | 73 (67,6%) |
| Sujetos con evento, n (%) | 35 (32,4%) |
| Tasa de SG, % (IC95%) | |
| 6 meses | 81,3 (72,2, 87,6) |
| 9 meses | 75,5 (65,6, 82,9) |
| 12 meses | 69,2 (58,6, 77,6) |

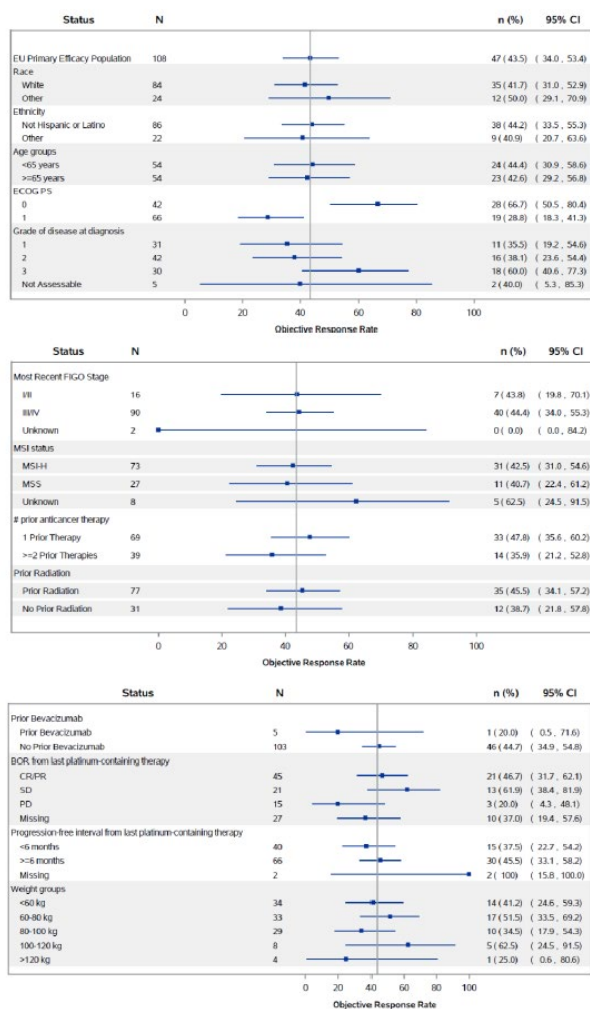
Las variables secundarias relacionadas con el sistema inmunitario se evaluaron con criterios irRECIST por el investigador, utilizando el conjunto de análisis de eficacia secundario (N = 116), que incluyó a todas las pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio (definida como la existencia de al menos 1 lesión diana en la evaluación inicial del tumor por el investigador, a diferencia de la población de eficacia principal en el que las variables fueron evaluadas por RCIE) que recibieron la primera dosis de dostarlimab al menos 24 semanas antes de la fecha del corte de datos del 1 de marzo de 2020.

A fecha de corte de los datos, la irTRO fue del 44,8% (IC del 95%: 35,6; 54,3), con un 6,9% de irRC y un 37,9% irRP; además, 17,2% irEE y el 31,9% irPE como mejor respuesta global confirmada inmunorrelacionada (irBOR). La irTCE incluyendo irRC, irRP e irEE, fue del 62,1%. No se había alcanzado la mediana de la irSLP. Algo menos de la mitad de los pacientes (44,8%) fueron censurados en ese momento y se habían observado un total de 64 eventos de irSLP. La probabilidad de estar libre de progresión en el mes 6, mes 9 y mes 12 se estimó en 54,3%, 50,4% y 46,6%, respectivamente.

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos no tuvieron poder estadístico y deben interpretarse con cautela dada su naturaleza exploratoria. Se observaron resultados consistentes en la población de edad avanzada, la TRO por RCIE (IC del 95%) fue del 42,6% (29,2%, 56,8%) en pacientes \geq 65 años. El Forest-Plot del análisis de subgrupos de TRO se muestra en la Figura 2.

Figura 2: Forest-plot de la TRO (RC o RP) por subgrupo en la población de eficacia primaria a fecha de corte de datos del 1 de marzo de 2020, Cohorte A1 del estudio GARNET



La evaluación del efecto del uso de bevacizumab sobre la TRO de dostarlimab en sujetos con CE dMMR/MSI-H no fue posible debido al pequeño tamaño de la muestra de uno de los 2 subgrupos. Por este mismo motivo, no se pudo realizar una comparación significativa basada en la mejor respuesta global del último tratamiento antineoplásico que contenía platino.

Eficacia y estado de PD-L1

Se observó actividad clínica independientemente de la puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) de PD-L1 del tumor, determinada mediante IHQ. La relación entre el estado de PD-L1 y la eficacia se analizó post-hoc en las pacientes con muestras de tejido disponibles (N = 81) de la población de eficacia de la cohorte A1, utilizando una fecha de corte de datos del 1 de marzo de 2020. Entre 23 pacientes con CPS de PD-L1 <

1%, la TRO fue de 30,4% (7/23; IC del 95%: 13,2; 52,9) y entre 58 pacientes con CPS de PD-L1 ≥ 1%, la TRO fue del 55,2% (32/58; IC del 95%: 41,5; 68,3). En base a estos resultados, no podemos considerar la expresión de PD-L1 un biomarcador de respuesta a dostarlimab en esta población.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una de las principales limitaciones del estudio GARNET es que se trata de un ensayo de un solo grupo, carece de un grupo de comparación del que puedan extraerse comparaciones estadísticas y la inmadurez de los datos para algunos resultados relevantes, crea incertidumbres sobre el beneficio real del tratamiento, especialmente en variables clínicamente relevantes, es decir, la SG, que, por otro lado, es una variable secundaria en este diseño. La elección de una variable intermedia (TRO) como principal también supone una limitación, habiéndose observado previamente una SG similar en fármacos con una TRO más alta (26). Además, la eficacia y seguridad preliminar se limita a 108 pacientes con cáncer de endometrio avanzado y con dMMR/MSI-H. Esta limitación del pequeño tamaño de la muestra tampoco permite un análisis de subgrupos sólido.

Otra de las limitaciones del estudio es el no disponer de datos de seguridad a largo plazo y que la principal evidencia para caracterizar el perfil de seguridad de dostarlimab proviene de estudios no controlados con pequeño número de pacientes, que dificultan la contextualización de los datos, si bien se esperan datos de seguridad adicionales en el contexto de una autorización de comercialización condicional. Están pendientes datos adicionales del estudio GARNET y del estudio RUBY que podrán aportar mayor información del perfil de seguridad observado de dostarlimab en CE dMMR/MSI-H. En general, la información disponible sugiere que la seguridad de dostarlimab es consistente con el perfil conocido por su clase farmacológica y no se han identificado nuevas reacciones adversas a las ya identificadas.

Otra limitación sería la incertidumbre en cuanto al valor pronóstico y/o predictivo del biomarcador dMMR/MSI-H en la población con CE, si bien, en línea con lo descrito en las guías clínicas más recientes (24), los datos presentados indican que la presencia de dMMR/MSI-H es un biomarcador pronóstico y/o predictivo en la población con CE, de la respuesta al tratamiento inmunológico, en concreto a dostarlimab en la población con CE, y la evidencia disponible también sugiere que la respuesta a la quimioterapia en estos pacientes sería consistente con la observada en los pacientes con MMR.

Las pacientes de la Cohorte A1 se seleccionaron en función del estado de MMR, que actualmente es el factor asociado de forma más fiable con la actividad del inhibidor del punto de control en el CE. Conocer los biomarcadores de respuesta a dostarlimab ayudaría a identificar mejor los pacientes que más puedan beneficiarse y/o, a la inversa, ayudar a identificar los posibles mecanismos de resistencia a dostarlimab en los tumores dMMR. A pesar de estas limitaciones, dostarlimab se ha asociado con actividad antitumoral, en el contexto de las limitaciones comentadas.

Se espera obtener datos más maduros una vez finalizado el estudio GARNET, cuando los resultados finales para las respuestas tumorales, la duración de las respuestas y los resultados de SG estén disponibles. Además, los resultados del estudio RUBY, un estudio aleatorizado, doble ciego de fase III de dostarlimab en combinación con quimioterapia (carboplatino más paclitaxel) versus quimioterapia sola, en sujetos sin quimioterapia previa con cáncer de endometrio recurrente o avanzado proporcionarán más información de seguridad y eficacia de dostarlimab en el tratamiento del cáncer de endometrio MSI-H, aunque no proporcionarán mayor evidencia de la eficacia de dostarlimab en monoterapia en pacientes en recaída al ser este ensayo en combinación y en primera línea de tratamiento.

Evaluaciones por otros organismos

Para dostarlimab en la indicación evaluada, el NICE ha iniciado un informe [ID3802] que se encuentra en elaboración [GID-TA10670], con fecha probable de publicación el 26 enero 2022 (30). No se han encontrado evaluaciones de otros organismos.

La FDA aprobó el 22 de abril de 2021 dostarlimab en esta indicación bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta (31).

Seguridad (25, 26)

La seguridad de dostarlimab se evaluó en pacientes del estudio GARNET: 515 pacientes con cáncer de endometrio u otros tumores sólidos avanzados que recibieron dostarlimab en monoterapia a la dosis terapéutica recomendada (RTD), incluyendo 129 pacientes con cáncer de endometrio dMMR/MSI-H avanzado o recurrente de la cohorte A1 del estudio.

Se describen a continuación los datos de seguridad de la Cohorte A1 del estudio GARNET.

A fecha de corte de datos de 1 de marzo de 2020, la duración media del tratamiento era de 26 semanas (rango: 3 a 139 semanas). El 48,8% de las pacientes recibieron dostarlimab durante al menos 24 semanas, mientras que el 31,0% y 17,8% durante al menos 48 y 72 semanas, respectivamente. La mediana de dosis recibidas fue 6, con una mediana de intensidad de dosis del 100%. No se informaron interrupciones del tratamiento con dostarlimab por efectos adversos y en el 24,8% hubo algún retraso en la administración, la mayoría fueron ≥ 7 días.

En el 95,3% de las pacientes se comunicó al menos un efecto adverso (EA) y en el 63,6% fueron EA relacionados con el tratamiento (EART). La mayoría de los EART no fueron graves y no requirieron la interrupción o suspensión del tratamiento. Los EA de grado ≥ 3 , EART de grado ≥ 3 , EA graves, EART graves, EA inmunorrelacionados (irEA), EA que llevaron a suspender el tratamiento y EA que ocasionaron interrupciones del tratamiento del estudio fueron del 48,1%, 13,2%, 34,1%, 9,3%, 36,4%, 11,6% y

24,0%, respectivamente. No se comunicaron reacciones relacionadas con la perfusión.

En general, dostarlimab se asocia a reacciones adversas en grados leve o moderado (grado 1 y 2) que generalmente, no requieren la suspensión del tratamiento. Los EA informados con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) en las pacientes con CE dMMR/MSI-H fueron náuseas (32,6%), diarrea (27,9%), anemia (27,1%), fatiga (24,8%) y astenia (21,7%). Los EA en general fueron de grado 1 o 2, con la excepción de la anemia (14,7%), diarrea (2,3%), astenia (0,8%) y fatiga (0,8%) que fueron de grado 3. La anemia (3,9%) y el aumento de lipasa (2,3%) fueron los únicos EART de grado ≥ 3 informados en > 2 pacientes. Los EA notificados con mayor frecuencia que llevaron a interrupciones del tratamiento ($> 2\%$) fueron anemia y diarrea. La colitis fue el único EART grave informado en más de un paciente (2 [1,6%]). Los EART graves informados con más frecuencia ($\geq 0,5\%$) fueron insuficiencia suprarrenal, neumonitis y pirexia informados en 3 participantes (0,6%) cada uno.

Dostarlimab, como otros inhibidores PD-1/PD-L1 se asocia con reacciones adversas asociadas con el sistema inmunitario, que pueden ser graves. La mayoría, incluidas las reacciones graves, se resolvieron tras el inicio del tratamiento adecuado o la retirada de dostarlimab. Las principales reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario con dostarlimab (36,4%) en las pacientes con CE dMMR/MSI-H fueron diarrea (8,5%), colitis (2,3%), hepatitis (4,7%), pancreatitis (4,7%), hipotiroidismo (7,0%), hipertiroidismo (3,1%), nefritis (3,1%), erupción (4,7%), artralgia (4,7%), elevación de las transaminasas (2,3%), alanina aminotransferasa [ALT] (3,1%) y aspartato aminotransferasa [AST] (2,3%). El tiempo medio hasta el inicio de los irEA detectados en $\geq 2\%$ de las pacientes fue desde 19 días (para el prurito) a 380 días (para la colitis). Casi la mitad de las pacientes requirió tratamiento con medicación inmunomoduladora (IMM) para controlar los irEA y la mayoría de los casos se habían resuelto en el momento del corte de los datos.

En el estudio GARNET se produjeron en total 36 fallecimientos (27,9%) en pacientes con CE con dMMR/MSI-H, de las que 31 (24%) fueron por progresión de la enfermedad y 5 (3,9%) por EA. Todos los EA que llevaron a la muerte (aspiración, derrame pleural, neumonía, sepsis y shock) se informaron en 1 paciente para cada uno de ellos. De los 5 EA que condujeron a la muerte, 2 se clasificaron como "Infecciones/infestaciones" y el resto como "Trastornos respiratorios", "Trastornos torácicos" y "Trastornos mediastínicos". Ninguno de estos EA fueron relacionadas con dostarlimab por el investigador.

Durante el tratamiento con dostarlimab se observaron fluctuaciones en los parámetros de laboratorio. En los datos agrupados de 515 pacientes del ensayo GARNET que recibieron dostarlimab en monoterapia a la dosis recomendada, los EA de cualquier grado, EA de grado ≥ 3 , EART de grado ≥ 3 , irEA, EA graves, EA que llevaron a suspender el tratamiento y EA que ocasionaron interrupciones del tratamiento del estudio fueron del

97,9%, 50,3%, 13,6%, 34,8%, 39,4%, 9,5% y 22,5%, respectivamente. En 7 (1,4%) pacientes se comunicaron reacciones relacionadas con la perfusión de dostarlimab. En 14 (2,7%) pacientes se informaron EA de grado 5, insuficiencia respiratoria en 2 pacientes (0,4%) y aspiración, accidente cerebrovascular, hemoptisis, hipoxia, infección, obstrucción intestinal, obstrucción del intestino grueso, derrame pleural, neumonía, insuficiencia renal, sepsis y shock se notificaron en 1 participante (0,2%) cada uno. Ningún EA de grado 5 se consideró relacionado con dostarlimab por el investigador ni con irEA.

En los pacientes con tumores sólidos en estadios avanzados o recurrentes (N = 515), las reacciones adversas más frecuentes (> 10%) fueron anemia (25,6%), náuseas (25,0%), diarrea (22,5%), vómitos (18,4%), artralgia (13,8%), prurito (11,5%), erupción (16,5%), pirexia (10,5%) e hipotiroidismo (10,1%).

No se notificaron diferencias en seguridad entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (<65 años) en los pacientes tratados con dostarlimab como agente único a la RTD. La incidencia de EA fue generalmente más alta en los pacientes con ECOG ≥ 1 en comparación con aquellos con ECOG de 0 (EA de grado ≥ 3 : 54,2% vs. 44,7 %; EA graves: 45,1% vs. 31,5%; EA que llevan a suspender el tratamiento: 11,2% vs. 7,3%). La incidencia de EA fue similar en los pacientes que habían recibido 1, 2 o 3 regímenes de tratamiento previos y entre los que habían recibido o no radioterapia. La incidencia de EA de grado ≥ 3 fue del 46,6%, 53,1% y 53,0% para aquellos que habían recibido 1, 2 o 3 regímenes de tratamiento previos, respectivamente, mientras que los EA graves fueron del 38,9%, 37,6% y 48,5%, respectivamente.

Inmunogenicidad

Se evaluaron anticuerpos anti-dostarlimab en 315 pacientes que recibieron dostarlimab y la incidencia de anticuerpos anti-dostarlimab derivados del tratamiento con dostarlimab fue de 2,5%. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en un 1,3% de las pacientes. En las pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a dostarlimab, no hubo evidencia de alteración en la eficacia o seguridad de dostarlimab.

El perfil de seguridad de las pacientes con cáncer de endometrio dMMR/MSI-H en el estudio GARNET (N = 129) fue similar al de la población total del estudio en monoterapia (N=515).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (32) 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 dostarlimab con el tratamiento estándar, se aplicaría el formulario 3 para estudios de un solo brazo en “enfermedades huérfanas” y para enfermedades con “alta necesidad insatisfecha” cuando el resultado primario es SLP o TRO. En la escala de beneficio clínico de ESMO los resultados obtienen una puntuación de “3” (33, 34). Los niveles 4 y 5

de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico, en tanto que los niveles 1-3 beneficio clínico de no relevante a moderada.

DISCUSIÓN

El tratamiento del CE en estadio III-IV 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/MSI-H, la terapia que ha recibido el paciente en estadios previos y factores propios del paciente como la edad, la comorbilidad y el estado general.

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 GOG209 resultó ser tan eficaz como la combinación platino-antraciclina-taxano (estudio GOG 177), pero con menor toxicidad por lo que se ha adoptado como tratamiento estándar de primera línea (11, 35).

Para el CE recurrente o avanzado que progresa durante o después del tratamiento con un régimen que contiene platino, no se dispone de tratamientos aprobados o regímenes específicos recomendados por las guías de consenso en la UE (17): la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia o la terapia hormonal y más recientemente la terapia biológica, pueden considerarse opciones de tratamiento. El tratamiento es problemático incluso para las pacientes que logran respuestas o estabilización de la enfermedad debido a toxicidades acumulativas relacionadas con la quimioterapia. La evidencia disponible de una revisión de la literatura sugiere que las tasas de respuesta en pacientes con CE dMMR/MSI-H con las terapias disponibles resultan similares a las del resto de pacientes (26).

En determinadas pacientes, particularmente aquellas con receptores de estrógeno y progesterona positivos, la terapia endocrina representa una alternativa aceptable a la terapia de primera o segunda línea: 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 (36) y si bien, la mayoría de las remisiones son parciales y de duración relativamente breve, algunas pacientes pueden permanecer sin progresión durante períodos más prolongados (> 2 años) (37).

Las opciones de terapia sistémica actualmente 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 (17). 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 (38) y el 27,3% (IC del

95%: 15-42,8) con paclitaxel (39) y las medianas de SG fueron de entre 6 a 11 meses (26). En el ensayo MITO Group END-2, 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 (40). En comparación con carboplatino más paclitaxel, con la adición de bevacizumab se obtuvieron TRO (74% vs.53%), mediana de SLP (13,7 vs. 10,5 meses) y SG (40 vs. 29,7 meses), superiores, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (40). Los datos históricos sobre la monoterapia con doxorubicina en un entorno similar mostraron una mediana de SG de 5,8 meses (IC del 95%: 1,0-15,0 meses) (41). Doxorubicina liposomal pegilada presenta menor cardiotoxicidad pero tiene una actividad limitada con TRO del 9,5% (18). Con paclitaxel en pacientes que no fueron tratados previamente con este agente, se han obtenido TRO del 25% (39). Incluso para los fármacos con una TRO más alta, la mediana de SG informada fue similar a la de los fármacos con una TRO relativamente más baja y se mantuvo en < 1 año. El retratamiento con platino en recaídas tardías se ha valorado en estudios retrospectivos objetivándose datos de intervalo libre de recaída prolongado, si bien, se deben tener en cuenta las toxicidades acumulativas relacionadas con la quimioterapia. Estos ensayos reflejan tasas de respuesta en una población con CE sin criterios de selección de biomarcadores. Para las pacientes cuyos tumores no presentan dMMR/MSI-H o TMB alta y que han progresado a pesar de la quimioterapia previa, la elección de la terapia de segunda línea depende del intervalo sin tratamiento.

La hipótesis subyacente del posible beneficio de los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 en el CE con dMMR/MSI-H se basa en la alta carga de mutación somática y una carga de neoantígenos específicos del tumor mediado por MSI y defectos en la MMR, que pueden ser reconocidos por el sistema inmunológico del paciente (42). En este subconjunto de pacientes con cáncer dMMR/MSI-H se ha observado un gran número de linfocitos T citotóxicos CD8 positivos activados y un entorno rico en citocinas, asociado con expresión de PD-1 y PD-L1 y otros puntos de control (por ejemplo, CTLA-4). Por tanto, el fenotipo dMMR/MSI-H podría responder al bloqueo del punto de control inmunológico con terapia anti-PD-1.

La primera evidencia publicada de que el CE con dMMR podía ser más sensible a los inhibidores de puntos de control inmunitarios respecto a los tumores MMR competentes fue con el inhibidor de PD-1, pembrolizumab (43-45), no autorizado en la UE y aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para el tratamiento de cánceres dMMR o MSI-H, incluido el CE, en pacientes que han progresado después de un tratamiento previo (31) y para los que no existen opciones de tratamiento alternativas satisfactorias. Pembrolizumab en un ensayo de fase II, mostró una TRO del 57,1% (IC del 95%: 42,2-71,2) en 49 pacientes con CE y dMMR (46). Posteriormente, avelumab (anti-PD-L1), mostró TRO del 26,7% (IC del 95%: 7,8-55,1) en 15

pacientes con CE y dMMR (47) y con durvalumab (inhibidor de PD-L1), la TRO fue del 40% (IC del 95%: 26-56) en 35 pacientes con CE y dMMR (48). Avelumab y durvalumab no están autorizados por la EMA ni por la FDA. La combinación de pembrolizumab con el inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) lenvatinib está aprobada por la FDA en el CE avanzado sin presencia de dMMR/MSI-H (49). Con pembrolizumab en combinación con lenvatinib se obtuvieron mejoras estadísticamente significativas respecto a la combinación doxorubicina con paclitaxel en SLP (mediana de SLP: 7,2 vs. 3,8 meses; HR 0,56), en SG (mediana de SG: 18,3 vs. 11,4 meses; HR 0,62) y en TRO (32% vs. 15%), en 827 pacientes con CE avanzado con progresión tras quimioterapia previa basada en platino (697 tumores MMR competentes y 130 tumores dMMR) (49).

El ensayo GARNET de fase 1, abierto, de un solo brazo, no controlado, de cohortes paralelas múltiples, evaluó la eficacia de dostarlimab en monoterapia en términos de respuesta (TRO y DR) con criterios RECIST v1.1 por RCIE en pacientes con cáncer de endometrio con pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases e inestabilidad de microsatélites alta (dMMR/MSI-H) en recaída o avanzado que habían progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino (26). El tratamiento con dostarlimab en la Cohorte A1 del estudio (n=108, estudio que hasta la fecha incluye el mayor número de pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente realizado con un inhibidor de PD-1 en monoterapia (27, 50), con enfermedad medible al inicio del estudio y con al menos 24 semanas de seguimiento, incluidos aquellos que interrumpieron prematuramente debido a EA o progresión de la enfermedad) mostró buenos resultados en términos de TRO y DR (variables principales) en este escenario. La TRO fue del 43,5% (IC del 95%: 34-53,4), TRC del 10,2%, TRP del 33,3% y una TCE del 55,6% (IC del 95%: 45,7-65,1). La mediana de la DR no se había alcanzado (rango: 2,6 a +28,1 meses) en el momento del corte de datos y las probabilidades de mantener la respuesta a los 6 y 12 meses fueron del 97,9% y del 90,9%, respectivamente. En cuanto a la mediana de SLP y SG (variables secundarias), no se habían alcanzado en el momento del corte de datos para la Cohorte A1 del estudio GARNET, el 47,2% no tuvo ningún evento de SLP, y el 67,6% no presentaron un evento de SG, siendo necesario un mayor seguimiento para una estimación más precisa de la SLP y SG. El alto porcentaje de pacientes censuradas en el análisis hace necesario un mayor tiempo de seguimiento para una estimación más precisa de la misma. Los criterios de valoración secundarios según irRECIST basados en la evaluación del investigador mostraron resultados consistentes.

Los criterios de valoración secundarios, TCE, SLP, SG, así como irTRO, irDR, irSLP, confirmaron los resultados de las variables primarias.

Los análisis de subgrupos para TRO y DR (estado de MSI del tumor, el número de regímenes de terapia anticancerosa previos, radioterapia previa, uso previo de bevacizumab, mejor respuesta global de la última terapia anticancerosa

previa que contenía platino e intervalo libre de progresión desde la última terapia antineoplásica previa que contenía platino) fueron consistentes con los resultados primarios de eficacia, a excepción del ECOG, donde se observó diferencia en la TRO entre ECOG 0 y 1 (67% vs. 30%, respectivamente). Estos resultados deben interpretarse con cautela por el tamaño limitado de la muestra. Los resultados de eficacia por rango de edad mostraron respuestas tumorales consistentes en todos los grupos. El análisis de subgrupos por expresión de PD-L1 (análisis exploratorio) mostró diferencias en las tasas de respuestas tumorales (TRO en PD-L1 <1% del 30,4% vs. TRO en PD-L1 ≥ 1% del 55,2%) (26). Aunque se observaron respuestas tumorales más altas en pacientes con mayor expresión de PD-L1, en general, se obtuvieron respuestas independientemente de la puntuación positiva combinada (CPS) de PD-L1 del tumor por IHQ.

Con respecto al perfil de seguridad de dostarlimab, los EA informados con mayor frecuencia en las pacientes con CE dMMR/MSI-H fueron las náuseas, diarrea, anemia, fatiga y astenia. Los EA en general fueron de grado 1 o 2, con la excepción de la anemia, diarrea, astenia y fatiga que fueron de grado 3. La razón principal para interrumpir el tratamiento fue la progresión de la enfermedad (38,0%), seguida de los EA (10,9%). Se produjeron retrasos en la administración en el 24,8%, lo que sugiere que la mayoría de las pacientes recibieron la dosis planificada, con un número reducido de retrasos. El 24% de las pacientes tuvo al menos una interrupción de la dosis por EA, y en el 11,6% se suspendió el tratamiento por EA, que sugiere que el tratamiento con dostarlimab tiene una tolerabilidad aceptable. No obstante, los EART fueron del 63,6%, EART de grado ≥ 3 del 13,2% y EART graves del 9,3%. No se notificaron muertes por EART. Los irEA se consideran EA de especial interés por el mecanismo de acción y la clase farmacológica de dostarlimab (26), la mayoría, incluidas las reacciones graves, se resolvieron tras el inicio del tratamiento médico adecuado o la retirada de dostarlimab (25).

En general, el perfil de seguridad en pacientes con cáncer de endometrio dMMR/MSI-H en el estudio GARNET no fue diferente al de la población total de pacientes con CE u otros tumores sólidos avanzados que recibió dostarlimab en monoterapia a la RTD (n = 515). Dostarlimab se asoció con mayor frecuencia con reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, cuya sintomatología puede aparecer incluso una vez interrumpido el tratamiento (el tiempo medio hasta el inicio de los irEA detectados en ≥2% de los pacientes fue desde 19 días para el prurito hasta los 380 días para la colitis), lo que hace necesaria una monitorización a largo plazo de las pacientes tratadas con dostarlimab u otro anti-PD-1/anti-PD-L1. Entre las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario clínicamente significativas que se han notificado en menos del 1% de las pacientes tratadas con dostarlimab en monoterapia en estudios clínicos, figuran la anemia hemolítica autoinmune, pancreatitis, iridociclitis, uveitis y cetoacidosis diabética (25). Los EA de grado 5 y los EA de especial interés en los mayores de 65 años fueron

algo más frecuentes en comparación con las pacientes más jóvenes.

El perfil de seguridad con dostarlimab en monoterapia en segunda línea del CE dMMR/MSI-H parece coherente con el esperado para su clase farmacológica y no se han identificado nuevas alertas de seguridad. No obstante, las limitaciones ya comentadas del estudio GARNET, el tamaño limitado de la base de datos de seguridad y la ausencia de resultados a largo plazo (seguimientos superiores al año o dos años de tratamiento con dostarlimab), no permiten una caracterización completa de su perfil de seguridad. Si bien, los datos de seguridad disponibles se consideran adecuados en el contexto de una autorización condicional. Estas incertidumbres se complementarán cuando se proporcionen datos de seguridad adicionales del estudio GARNET; por otro lado, el estudio RUBY proporcionará información de seguridad de dostarlimab en combinación con quimioterapia.

La selección del régimen posológico terapéutico recomendado (500 mg Q3W durante 4 ciclos, seguido de 1000 mg Q6W para todos los ciclos posteriores) se basó en la ocupación del receptor y en los datos de farmacocinética poblacional de dostarlimab, que mostraron que este régimen de dosificación proporciona concentraciones séricas suficientes para lograr y mantener la ocupación máxima del receptor a lo largo de ambos intervalos.

La población de estudio (Cohorte A1 del estudio GARNET) se considera una población bien definida, homogénea, pretratada y representativa de la población de práctica clínica.

Como ya se ha mencionado, existen limitaciones importantes relacionadas con el ensayo clínico: la naturaleza no controlada del ensayo, el tamaño limitado de la muestra, un solo brazo de tratamiento, la selección de variables intermedias, la inmadurez de los datos y corto periodo de seguimiento, dificultan la evaluación del beneficio clínico en términos de resultados clínicos relevantes, si bien, la actividad antitumoral mostrada en el entorno específico del CE dMMR/MSI-H en segunda línea, parece duradera. En el contexto de una autorización condicional de dostarlimab en CE con dMMR/MSI-H avanzado y en recaída, en segunda línea, la información actual se considera adecuada, sin embargo, los resultados del análisis provisional de SLP y de SG (variables secundarias) se presentarán a finales de 2022 y el análisis final de SG no está previsto hasta 2024; para entonces, estarán disponibles los datos de al menos 131 pacientes con enfermedad medible seguidos durante al menos 12 meses desde el inicio de la respuesta. También en este contexto de condicionalidad, se ha planificado un análisis de los resultados informados por los pacientes (PRO) en el ensayo GARNET que proporcionará información adicional de calidad de vida. Además, se deberán presentar los resultados del estudio RUBY (N = 470), en el que aproximadamente un 25% de las pacientes incluidas deberán presentar CE dMMR/MSI-H, lo que podrá aportar más datos sobre la eficacia de dostarlimab.

Una comparación indirecta del estudio GARNET y los resultados de otros ensayos con inhibidores de PD-1 o PD-L1 no sería apropiada, tanto por el diferente diseño de los ensayos como por las distintas poblaciones de pacientes. No obstante, los datos de todos estos estudios apoyan la actividad de los fármacos anti-PD-1 y anti-PD-L1 en el tratamiento del CE con dMMR.

Teniendo en cuenta el entorno 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 se considera quimiorresistente y que las opciones de tratamiento disponibles son limitadas, el tamaño y la duración del efecto antitumoral observado con dostarlimab proporciona un beneficio clínico importante (moderado según la escala ESMO) en pacientes con CE con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) y pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR) recurrente o avanzada que han progresado durante o después de un tratamiento previo con un régimen que contiene platino, en las que las opciones de tratamiento tienen un beneficio clínico muy limitado, si bien, estos resultados deberán confirmarse con los estudios en curso y solicitados por la EMA, en el contexto de la autorización de comercialización condicional.

CONCLUSIÓN

Los resultados de eficacia del estudio fase I GARNET, abierto, de un solo brazo, no controlado, muestran la actividad antitumoral de dostarlimab en monoterapia en el tratamiento del CE con MSI-H/dMMR avanzado o en recaída después del tratamiento previo con quimioterapia con platino, con una TRO del 43,5% (10,2% RC y 33,3% RP) y una mediana de la DR que no se alcanzó, con un rango de 2,6 a +28,1 meses (covariables principales evaluadas con criterios RECIST v1.1 por RCIE). Las medianas de SLP y SG, variables secundarias, no se alcanzaron, y los resultados están previstos para 2022 y 2024, respectivamente.

Con respecto al perfil de toxicidad de dostarlimab, las reacciones adversas en este estudio informadas con mayor frecuencia fueron de grado 1 o 2. Cerca del 25% de las pacientes tuvo al menos una interrupción de la dosis por EA y un 12% precisó suspender el tratamiento por EA, lo que sugiere una tolerabilidad aceptable. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario fueron frecuentes (36,4%), la mayoría de las cuales, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con dostarlimab. El perfil de seguridad para la indicación evaluada parece coherente con el esperado para su clase farmacológica y no se han identificado nuevas alertas de seguridad. Sin embargo, las incertidumbres relacionadas con el ensayo clínico (la naturaleza no controlada del ensayo, el tamaño limitado de la muestra, un solo brazo de tratamiento, la inmadurez de los datos y corto periodo de seguimiento, el tamaño

limitado de la base de datos de seguridad y la ausencia de resultados a largo plazo) de dostarlimab en la indicación evaluada, dificultan estimar la magnitud del beneficio clínico real y la caracterización completa de su perfil de seguridad.

Las respuestas tumorales observadas con los tratamientos actuales, obtenidas también en estudios de un solo brazo, son muy reducidas en la población general de estas pacientes. Una comparación indirecta del estudio GARNET y los resultados de otros ensayos con inhibidores de PD-1 o PD-L1 no sería apropiada por los diferentes diseños y poblaciones.

Teniendo en cuenta las limitaciones de las alternativas establecidas en esta situación, la debilidad de los estudios que apoyan su uso y los pobres resultados de éstas, dostarlimab podría ser una alternativa tras el fracaso de esquemas basados en platino, en aquellas pacientes con CE que presenten MSI-H/dMMR, con similar nivel de evidencia y resultados favorables en el contexto de un estudio no comparativo en fase I. Sin embargo, las incertidumbres de este diseño no permiten cuantificar adecuadamente el posible beneficio clínico.

Los resultados de eficacia y seguridad con dostarlimab deberán confirmarse en el contexto de la autorización de comercialización condicional. Este informe de posicionamiento deberá ser revisado cuando se disponga de los resultados maduros de los estudios en curso y los requerimientos solicitados por la EMA, no obstante, el estudio RUBY en fase III, con quimioterapia basada en platino con o sin dostarlimab, difícilmente aportará información relevante sobre el beneficio clínico y la seguridad de dostarlimab en monoterapia para pacientes en progresión tras platino.

Se desconoce el efecto de dostarlimab en pacientes con metástasis cerebrales activas y en aquellos con estado funcional ECOG ≥ 2 . En pacientes con curso rápido y agresivo de la enfermedad, existe mayor incertidumbre del beneficio de dostarlimab frente a otros planteamientos, como ocurre con otros agentes inmunoterápicos.

Se debe determinar el estado tumoral MSI-H/dMMR mediante una prueba validada (IHQ, PCR, NGS).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para Jemperli® (dostarlimab), en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) con pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR) / inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino.

La elección entre Jemperli® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:356-387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005. Epub. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100160/>
2. Sánchez Lorenzo L. Cáncer de endometrio-útero. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?start=1>.
3. World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61 (2): 69-90.
5. Miller DS, Blessing JA, Drake RD, et al. A phase II evaluation of pemetrexid in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol*. 2009;115(3):443-6.
6. 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.
7. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter JM, Nautiya J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int. J. Cancer*. 2019; 145: 1719–1730.
8. 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.
9. Miki Y. New Insights into Breast and Endometrial Cancers. *Cancers* 2020; 12:2-6
10. Morice P et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.
11. Oncoguía Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO): Cáncer de endometrio. *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60(3):274-302.
12. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5158-64.
13. Mittica G, Ghisoni E, Giannone G, Aglietta M, Genta S, Valabrega G. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer: preclinical rationale and clinical activity. *Oncotarget*. 2017 Aug 8;8(52):90532-90544. doi: 10.18632/oncotarget.20042. PMID: 29163851; PMCID: PMC5685772.
14. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413. doi:10.1126/science.aan6733
15. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. doi:10.1038/nature12113
16. Basil JB, Goodfellow PJ, Rader JS et al. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1758–1764.
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. 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.2002.08.171
19. 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
20. 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
21. 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/gy.2002.6804
22. 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.2008.20.6995
23. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
24. 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)
25. Ficha Técnica de Jemperli® (dostarlimab). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product->

- information/jemperli-epar-product-information_es.pdf. (Acceso mayo 2021).
26. 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. (Acceso mayo 2021).
27. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer. *JAMA Oncol.* 2020 Nov; 6(11): 1766–72. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4515. PMID: 33001143; PMID: PMC7530821
28. Andre T, Berton D, Curigliano G, Ellard S, Trigo Pérez JM, Arkenau HT, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study. *Naureen Starling Journal of Clinical Oncology.* 2021; 39:3_suppl, 9-9.
29. Schwartz, L. H., Litière, S., de Vries, E., Ford, R., Gwyther, S., Mandrekar, S., et al. RECIST 1.1. Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016; 62: 132–137. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID3802]. In development [GID-TA10670]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10670>.
31. US FDA. FDA grants accelerated approval to dostarlimab-gxly for dMMR endometrial cancer. 22 de abril de 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-dostarlimab-gxly-dmmr-endometrial-cancer>. (Acceso mayo 2021).
32. 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.
33. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Dostarlimab. (Acceso mayo 2021).
34. ESMO Scorecards. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form
- [%5Btested-agent%5D=Dostarlimab](#). (Acceso junio 2021).
35. 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.
36. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:964.
37. Markman M. Hormonal therapy of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:673.
38. 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
39. 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
40. 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.
41. 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.
42. Gelsomino F et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Canc Treat Rev.* 2016;51:19-26.
43. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413. doi:10.1126/science.aan6733.
44. O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189848. doi:10.1371/journal.pone.0189848.
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.
46. 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

47. 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
48. Antill YC, Kok PS, Robledo K, et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: the phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *J Clin Oncol.* 2019;37(15) (suppl):5501. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5501
49. Makker V, Colombo N, Herraes AC, et al. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775. *Gynecol Oncol* 2021; SGO #11512.
50. Kasherman L, Ahrari S, Lheureux S. Dostarlimab in the treatment of recurrent or primary advanced endometrial cancer. *Future Oncology.* 2021 Mar;17(8):877-92 (DOI [10.2217/fon-2020-0655](https://doi.org/10.2217/fon-2020-0655)).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Ginecología y Mama.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.