

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-130/V1/25042023/V2/28022025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dostarlimab (Jemperli®) está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino

Fecha de publicación: 25 de abril de 2023

Fecha de actualización: 28 de febrero de 2025

Índice

Introducción.....	1
Dostarlimab (Jemperli®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia (27-30).....	3
Parte 2B. Cohorte A1. Estudio 4010-01-001 (GARNET).....	4
Seguridad (27, 28).....	8
Discusión.....	10
Conclusión.....	15
Grupo de expertos.....	16
Anexo.....	17
Referencias.....	22

Introducción

El cáncer de endometrio (CE) es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres, con una estimación de 7305 nuevos casos diagnosticados en 2024 en España y la segunda ginecológica tras el cáncer de cérvix a nivel global (1). En el año 2020 la incidencia fue de 6.597 casos y 1.647 muertes en nuestro país (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 25-30% (16).

A día de hoy en guías, no hay recomendación estándar de tratamiento 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. Pembrolizumab se encuentra autorizado en combinación con lenvatinib, 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. También se encuentra autorizado en monoterapia para el tratamiento de cáncer de endometrio avanzado o recurrente con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino, y no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia (23).

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 (24, 25).

Dostarlimab (Jemperli®)

Dostarlimab está autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio en recaída o avanzado con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)/inestabilidad de microsátélites alta (MSI-H) que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino. Inicialmente se encontraba autorizado de forma condicional, pero con la presentación de datos farmacocinéticos presentados del estudio GARNET (fecha de corte del 1 de noviembre de 2021) y nuevos datos del estudio RUBY (fecha de corte del 28 de septiembre de 2022), la Comisión Europea concedió la autorización completa para esta indicación (26).

Dostarlimab también se encuentra autorizado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con inestabilidad de microsátélites alta (MSI-H) o con deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento de ADN (dMMR), y que son candidatos a terapia sistémica (26).

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 (inmunohistoquímica (IHQ); reacción en cadena de la polimerasa (PCR); secuenciación de nueva generación (NGS)) (27).

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 singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio lugar a una disminución del crecimiento tumoral (27).

Eficacia (27-30)

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. 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.

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.

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

El ensayo GARNET cuenta con 3 análisis intermedios (AI) planificados de 24 semanas de seguimiento de 100, 200 y 300 pacientes, respectivamente, entre la Cohorte A1 y la Cohorte F. Las fechas de corte de los datos fueron el 8 de julio de 2019, el 1 de marzo de 2020 y el 1 de noviembre de 2021 para los análisis intermedios AI-1, AI-2 y AI-3 (N = 143), respectivamente. 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 (31).

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 (\pm 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 endometrioide 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 un primer análisis, se obtuvieron 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 \geq 96 semanas (22 meses). Los resultados mostraron una TRO del 43,5% (IC 95%: 34,0; 53,4). Dentro de este grupo, un 10,2% de los pacientes lograron una respuesta completa, mientras que un 33,3% presentaron una respuesta parcial. 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. El análisis de la eficacia se realizó en una muestra de 108 pacientes. Por otro lado, el 5,6% de las respuestas fueron consideradas no evaluables. Se notificó una TCE del 55,6% (IC 95%: 45,7; 65,1). Asimismo, el porcentaje de pacientes con enfermedad estable fue del 12% (IC 95%: 6,6; 19,7). Sin embargo, un 36,1% de los pacientes (39 casos) experimentaron progresión de la enfermedad. Respecto a la DR, en los 47 pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana no fue alcanzada en el tiempo de seguimiento disponible, aunque se identificó un rango entre 2,6 y 28,1+ meses. Además, la probabilidad de mantener la respuesta a los 6 meses, calculada por el método de Kaplan-Meier, fue del 97,9% (IC 95%: 85,8; 99,7), mientras que a los 12 meses fue del 90,9% (IC 95%: 73,7; 97,1).

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. En cuanto a la SLP, se observó que 51 pacientes (47,2%) no experimentaron un evento y fueron censurados. Las tasas de SLP estimadas en distintos momentos de seguimiento fueron del 48,6% a los 6 meses (IC95%: 38,6; 57,9), del 47,5% a los 9 meses (IC95%: 37,4; 56,8) y se mantuvieron en 47,5% a los 12 meses (IC95%: 37,4; 56,8). En relación con SG, se notificó que 73 pacientes (67,6%) no presentaron un evento y fueron censurados, mientras que 35

pacientes (32,4%) sí experimentaron un evento. Las tasas de SG estimadas fueron del 81,3% a los 6 meses (IC95%: 72,2; 87,6), del 75,5% a los 9 meses (IC95%: 65,6; 82,9) y del 69,2% a los 12 meses (IC95%: 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 iTRO fue del 44,8% (IC 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 iTCE 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. Además, hay que tener en cuenta el diseño del estudio de un solo brazo sin grupo comparador. Se observaron resultados consistentes en la población de edad avanzada, la TRO por RCIE (IC 95%) fue del 42,6% (29,2%, 56,8%) en pacientes ≥ 65 años.

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 95%: 13,2; 52,9) y entre 58 pacientes con CPS de PD-L1 $\geq 1\%$, la TRO fue del 55,2% (32/58; IC 95%: 41,5; 68,3). No es posible sacar conclusiones sobre el valor como biomarcador de la expresión de PD-L1 por la falta de potencia estadística del estudio.

Los nuevos datos del estudio GARNET (los terceros y últimos cortes de datos), representados en la tabla 2, proporcionaron información sobre 153 pacientes dMMR/MSI-H (cohorte A1) y 161 pacientes MMRp/MSS, (cohorte A2). Los resultados primarios en la cohorte A1, mostraron, para la población dMMR/MSI-H (n= 143), con una mediana de seguimiento de 27,6 meses, una TRO de 45,5% (IC 95%: 37,1; 54,0). La mediana de la DR no fue alcanzada (IC 95%: 38,9; no alcanzada). La probabilidad de mantener la respuesta a los 12 meses fue de 93,3 (IC 95%: 83,0; 97,4) y a los 24 meses fue de 83,7 (IC 95%: 70,8; 91,2). La TCE fue de 60,1%.

Respecto a la mediana de SLP, fue de 6 meses (IC 95%: 4,1; 18,0). Se estudió también la tasa de SLP en el mes 12 (46,4% (IC 95%: 37,8; 54,5)), mes 24 (40,1% (IC 95%: 31,6; 48,4)) y mes 36 (40,1% (IC 95%: 31,6; 48,8)). La mediana SG no fue alcanzada (IC 95%: 27,1; no alcanzada). También se estudió la SG en el mes 12 (73,3% (IC 95%: 65,2; 79,8)), mes 24 (60,5% (IC 95%: 51,5; 68,4)) y mes 36 (58,4% (IC 95%: 49,2; 66,5)). Todos estos datos favorecen la eficacia de dostarlimab como tratamiento en segunda línea de CE dMMR/MSI-H, aportando datos de eficacia a un mayor plazo (32).

En las figuras 1 y 2 se muestran los 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.

Respecto al análisis de CPS en el estudio *GARNET*, el CPS ≥ 1 fue frecuente en ambas cohortes. En los pacientes con estado de CPS disponible, se observó CPS ≥ 1 en el 71,9% (82/114) de los pacientes con CE dMMR/MSI-H y en el 57,7% (60/104) de los pacientes con CE pMMR/MSS. Dentro de cada cohorte, hubo una tendencia no significativa hacia una mayor tasa de respuesta para los tumores con CPS ≥ 1 (54,9% (IC 95%, 43,5–65,9; 45/82) para CE tipo dMMR/MSI-H y 21,7% (IC del 95%, 12,1–34,2; 13/60) para los pacientes con CE de tipo pMMR/MSS). Cuando los pacientes se estratificaron según el estado de la carga mutacional tumoral (TMB) y CPS, los pacientes cuyos tumores tenían alta TMB (TMB-H) y CPS ≥ 1 tuvieron una TRO alta independientemente del estado de MMR: 60,4% en CE dMMR/MSI-H (32/53) y 66,7% en pMMR/MSS (4/6). Del mismo modo, aquellos que fueron TMB-bajos (TMB-L) y CPS < 1 tuvieron una TRO baja: 20,0% en CE tipo dMMR/MSI-H (1/5) y 7,1% en pMMR/MSS (3/42). Los pacientes con un marcador TMB-H o CPS ≥ 1 tuvieron tasas de respuesta intermedias, 47,8% (43/90) y 54,9% (45/82) en CE tipo dMMR/MSI-H, respectivamente, y 45,5% (5/11) y 21,7% (13/60) en CE tipo pMMR/MSS, respectivamente.

La eficacia y seguridad de dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel se evaluó en un estudio en fase III 4010-03-001 (RUBY), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída. La parte 1 del estudio (TSR-042), evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel seguido de dostarlimab frente a tratamiento con placebo más carboplatino-paclitaxel seguido de placebo en pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico (estadio III o IV) o en recaída. El estudio cumplió sus objetivos primarios de eficacia (SLP en la población dMMR/MSI-H y en la población total, y la SG en la población total) y mostró un beneficio sustancial en la SLP y SG en la población dMMR/MSI-H.

Algunos de sus resultados de eficacia fueron: en la variable principal SLP, se observó una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes aleatorizados con dostarlimab más carboplatino-paclitaxel frente a placebo más carboplatino-paclitaxel, en la población dMMR/MSI-H. En el momento del corte de los datos (28 de septiembre de 2022) con 56% de madurez en la SLP, dostarlimab más carboplatino-paclitaxel presentó un cociente del riesgo de 0,28 (IC 95%: 0,162; 0,495; valor de $p < 0,0001$ unilateral basado en la prueba log-rank estratificada); y la mediana de la SLP no se alcanzó (IC 95%: 11,8; No alcanzada). Se realizó además un análisis intermedio 2, (22 de septiembre 2023) con madurez de datos del 40% para la evaluación de la SG (mediana de seguimiento de 36,6 meses) en el que se observó en el brazo dostarlimab más carboplatino-paclitaxel de la población dMMR/MSI-H, un HR de 0,32 (IC 95%: 0,17; 0,63; p nominal $< 0,0002$); y la mediana de SG no alcanzada en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y de 31,4 meses en el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel. La probabilidad de Kaplan-Meier de supervivencia global a los 24 meses fue del 82,8% y del 57,5% en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y placebo más carboplatino-paclitaxel, respectivamente.

En la población CE dMMR/MSI-H, no se alcanzó la mediana de DR en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel, y la TRO evaluada por investigador fue del 77,6% (IC 95%: 63,4%; 88,2%) en el brazo de dostarlimab (26)

Dostarlimab, anteriormente, disponía de una autorización de comercialización condicional, pero con la obtención de los nuevos datos del estudio *GARNET*, con resultados finales para las respuestas tumorales, duración de las respuestas y resultados de SG, además de los resultados del estudio *RUBY*, que ha proporcionado más información de seguridad y eficacia de dostarlimab en el tratamiento del cáncer de endometrio MSI-H, la Comisión Europea dio su aprobación de forma completa a dostarlimab, en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con CE con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino. A pesar de esto, hay que tener en cuenta que el estudio *RUBY* no proporciona 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.



Seguridad (27, 28)

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 evento 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 EA relacionados con la perfusión.

En general, dostarlimab se asocia a EA 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 eventos adversos asociados con el sistema inmunitario, que pueden ser graves. La mayoría, incluidos los EA graves, se resolvieron tras el inicio del tratamiento adecuado o la retirada de dostarlimab. Los principales EA relacionados 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 fue relacionado 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 EA relacionados 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), los EA 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, respetivamente, mientras que los EA graves fueron del 38,9%, 37,6% y 48,5%, respectivamente.

Los resultados de seguridad recientemente publicados en el estudio RUBY, aportan nueva información sobre el perfil de seguridad de dostarlimab en la población dMMR/MSI-H. La evaluación de la seguridad de dostarlimab, en combinación con carboplatino-paclitaxel, se basa en los resultados de un análisis provisional de la Parte 1 del estudio RUBY, con una fecha de corte de los datos del 28 de septiembre de 2022. El tratamiento finalizaba tras 3 años de tratamiento, progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento, decisión del investigador o muerte, lo que ocurriera primero. El conjunto de análisis de seguridad (n=487) incluye a todos los pacientes que recibieron cualquier dosis de tratamiento del estudio, independientemente de la aleatorización. En la fecha de corte de los datos, 241 pacientes habían recibido tratamiento con dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel y 246 pacientes habían recibido tratamiento con placebo en combinación con carboplatino-paclitaxel. En la población de seguridad dMMR/MSI-H (n=117), 52 pacientes conformaban el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y 65 el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel.

Respecto a los pacientes con CE tipo dMMR/MSI-H, la duración mediana global del tratamiento fue de 76,50 semanas (rango: 3,0 a 150,3 semanas), para los pacientes en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel. En este grupo, en concreto en el brazo dostarlimab más carboplatino-paclitaxel, se notificaron los siguientes EA: Los notificados con mayor frecuencia (>40%), fueron náuseas, diarrea, alopecia, fatiga, neuropatía periférica y artralgia. Los EA que condujeron a la interrupción del tratamiento del estudio fueron comparables entre el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel de un (17,3%) y el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel (16,9%). La neuropatía periférica fue la más común (0% en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y 4,6% en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel). El 15,4% de las pacientes experimentaron EA graves. Los EA relacionados con el sistema inmunitario de grado ≥ 3 en el 19,2% de los pacientes en el brazo de dostarlimab (se relacionaron con dostarlimab en el 17,3% de los pacientes) y en el 0% de las pacientes del brazo placebo más carboplatino-paclitaxel. Se registraron EA relacionados con la perfusión en el 23,1% de los las pacientes del brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y en el 20% en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel.

La mayoría de los EA de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel se identificaron previamente como EA de tratamiento con dostarlimab en monoterapia en pacientes con tumores sólidos avanzados o recidivantes. Los nuevos términos incluidos como RAM para dostarlimab más carboplatino-paclitaxel basados en los datos de la Parte 1 de RUBY son: Hipotiroidismo inmunológico y sequedad de la piel. Los EA notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en los pacientes que recibieron dostarlimab más carboplatino-paclitaxel fueron erupción cutánea (22,8%), erupción maculo-popular (14,1%), hipotiroidismo (14,1%), aumento de alanina aminotransferasa (12,9%), aumento de la aspartato aminotransferasa

(12,0%), pirexia (12,0%) y piel seca (10,4%). Sobre la base del mecanismo de acción del dostarlimab, tras la revisión médica, se identificaron EAs relacionados con el sistema inmunitario con una incidencia <10%, identificados como RAM, que incluían hipertiroidismo (4,1%), neumonitis (2,1%), colitis (1,2%), insuficiencia suprarrenal (1,2%), pancreatitis (0,8%), hipotiroidismo inmunomediado (0,4%), tiroiditis (0,4%), artritis inmunomediada (0,4%), miocarditis (0,4%), diabetes mellitus tipo 1 (0,4%) y uveítis (0,4%) (26).

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).

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 nuevos regímenes de inmunoterapia + quimioterapia. 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).

Para el CE recurrente o avanzado que progresa durante o después del tratamiento con un régimen que contiene platino, 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 (33).

En determinadas pacientes, particularmente aquellas con receptores de estrógeno y progesterona positivos, la terapia endocrina representa una opción 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 (34) 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) (35).

Algunas de las opciones de terapia que existían antes de la llegada de la inmunoterapia para el tratamiento de CE recurrente o avanzado en segunda línea (con exposición previa a la terapia que contiene platino) incluían 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 (36) y el 27,3% (IC 95%: 15; 42,8) con paclitaxel (37) y las medianas de SG fueron de entre 6 a 11 meses (28). 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 (38). 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 (38). 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) (39). 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% (34). 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 (40). 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 (41-43), autorizado 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 (34) y para los que no existen opciones de tratamiento satisfactorias. Pembrolizumab en un ensayo de fase II, mostró una TRO del 57,1% (IC 95%: 42,2; 71,2) en 49 pacientes con CE y dMMR (44). Posteriormente, avelumab (anti PD-L1), mostró TRO del 26,7% (IC 95%: 7,8; 55,1) en 15 pacientes con CE y dMMR (45) y con durvalumab (inhibidor de PD-L1), la TRO fue del 40% (IC 95%: 26; 56) en 35 pacientes con CE y dMMR (46). Avelumab y durvalumab no están autorizados por la EMA ni por la FDA.

Pembrolizumab se encuentra autorizado actualmente en la Unión Europea en combinación con lenvatinib, para el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente en mujeres adultas con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia. Su eficacia procede de un ensayo clínico pivotal (estudio 309/KEYNOTE-775), en fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, con control activo. Se incluyeron un total de 827 pacientes, 411 en el brazo de pembrolizumab+lenvatinib y 416 en el brazo de quimioterapia. De las que 697 pacientes (84,3%) tenían pMMR (346 en el brazo de pembrolizumab+lenvatinib y 351 en el brazo de quimioterapia) y 130 dMMR (65 en el brazo de pembrolizumab+lenvatinib y 65 en el brazo de quimioterapia). Los resultados de eficacia en las pacientes con CE dMMR fueron exploratorios en el ensayo 309/KEYNOTE-775. Las variables co-primarias de eficacia del estudio fueron SLP y la SG en la población pMMR y en la población global del estudio. A fecha de corte de datos de 26 de octubre de 2020, fueron, en la población dMMR (resultados exploratorios) tratados con pembrolizumab y lenvatinib: el 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. El HR para la SLP fue de 0,36 (IC 95%: 0,23, 0,57), con una mediana en meses de 10,7 (IC 95%: 5,6; NA), frente a 3,7 meses en quimioterapia. La TR, con una diferencia de 27,7%, fue de 40 (IC 95%: 28,0; 52,9) frente a 12,3 (IC 95%: 5,5, 22,8) en quimioterapia. Respecto a la DR, no se alcanzó la mediana de meses, frente a 4,1 en quimioterapia (47). Los resultados de eficacia en la población por intención de tratar 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). Casi todos los pacientes de los dos grupos de tratamiento (>99%) presentaron EA durante el tratamiento, siendo los más frecuentes la hipertensión (64,0%) en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab. En este grupo, se presentaron EA de grado 3 en el 88,9 % de los pacientes y EAs de grado 5 en el 5,7 % de los pacientes. Entre los pacientes que recibieron lenvatinib más pembrolizumab, los efectos adversos de cualquier grado condujeron a una reducción de la dosis de lenvatinib en el 66,5 %, a la interrupción en el 69,2 % y a la interrupción del fármaco en el ensayo clínico en el 33,0 % (48).

Pembrolizumab también se encuentra autorizado en monoterapia para el tratamiento de tumores con MSI-H o dMMR en adultos con cáncer de endometrio avanzado o recurrente que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia. La autorización de pembrolizumab en monoterapia en CE avanzado o recurrente con MSI-H o dMMR que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino se basó en los resultados de 83 pacientes de la cohorte K del ensayo de fase II de brazo único KEYNOTE-158, con CE MSI-H que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab y que tuvieron al menos 6 meses de seguimiento. En el último análisis intermedio, la TRO evaluada por RCI según los criterios RECIST 1.1 (variable principal) fue del 50,6% (15,7% RC y 34,9% RP) y no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta (rango, 2,9 a 60,4+ meses), variable secundaria del estudio, después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 22 meses. Las TRO que se habían obtenido con agentes citotóxicos como terapia de segunda línea, estaban entre el 7 y el 27% en pacientes con CE recurrente. La SLP y la SG fueron variables secundarias en el estudio KEYNOTE-158, la mediana de la SLP fue de 13,1 meses con el 61,4% de eventos, mientras que la SG no se había alcanzado en el momento del corte de datos más reciente (15 de octubre de 2021), con el 38,6% de eventos. El abandono debido a EA fue del 7% en pacientes con CE. La evaluación de seguridad se basó en datos agrupados procedentes de 475 pacientes (351 del ensayo KEYNOTE-158 y 124 del ensayo KEYNOTE-164) que recibieron pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas como segunda o posterior línea de tratamiento en pacientes adultos con cáncer MSI-H/dMMR no reseccable o metastásico. La toxicidad fue la esperada para pembrolizumab y comparable con el perfil de seguridad conocido del conjunto de datos de seguridad de referencia de monoterapia con pembrolizumab. No se identificaron nuevos problemas de seguridad. Los EA de especial interés, EA inmunorrelacionados y los EA relacionados con la perfusión, estuvieron en línea con la experiencia previa con pembrolizumab en monoterapia, con menor frecuencia que en otros tumores (49).

El ensayo GARNET de fase I, 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 deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos 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 (28). 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 (29, 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 95%: 34; 53,4), TRC del 10,2%, TRP del 33,3% y una TCE del 55,6% (IC 95%: 45,7; 65,1). La mediana de la DR no se había alcanzado (rango: 2,6 a +28,1 meses) en el momento 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, apoyaron 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 \geq 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.

Debido a la necesidad de un mayor seguimiento de la SLP y SG, y el alto porcentaje de pacientes censuradas en el análisis, fue necesario un mayor tiempo de seguimiento para una estimación más precisa de los resultados. Así, se publicaron los nuevos datos del estudio GARNET. Los nuevos datos de la cohorte A1 mostraron, para la población dMMR/MSI-H (n=143), con una mediana de seguimiento de 27,6 meses, una TRO de 45,5% (IC 95%: 37,1; 54,0). La mediana de la DR no fue alcanzada (IC 95%: 38,9; no alcanzada). La probabilidad de mantener la respuesta a los 12 meses fue de 93,3 (IC 95%: 83,0; 97,4) y a los 24 meses fue de 83,7 (IC 95%: 70,8; 91,2). La TCE fue de 60,1%. Respecto a la mediana de SLP, fue de 6 meses (IC 95%: 4,1; 18). Se estudió también la tasa de SLP en el mes 12 (46,4% (IC 95%: 37,8, 54,5)), mes 24 (40,1% (IC 95%: 31,6, 48,4)) y mes 36 (40,1% (IC 95%: 31,6, 48,8)). La mediana SG no fue alcanzada (IC 95%: 27,1, no alcanzada). También se estudió la SG en el mes 12 (73,3% (IC 95%: 65,2, 79,8)), mes 24 (60,5% (IC 95%: 51,5, 68,4)) y mes 36 (58,4% (IC 95%: 49,2, 66,5)). Todos estos datos favorecen la eficacia de dostarlimab como tratamiento en segunda línea de CE dMMR/MSI; H, aportando datos de eficacia a un mayor plazo (32).

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. 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 \geq 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 (28), la mayoría, incluidos los EA graves, se resolvieron tras el inicio del tratamiento médico adecuado o la retirada de dostarlimab (27).

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 EA relacionados 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 \geq 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 los EA relacionados 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 (27). 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. Las limitaciones de este estudio se mitigaron parcialmente con los resultados del estudio RUBY, que proporcionó nueva información sobre la seguridad de dostarlimab, aunque en combinación con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultas

con cáncer de endometrio avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída, y que son candidatos a terapia sistémica. En la población CE tipo dMMR/MSI-H, los EA notificados con mayor frecuencia en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel fueron náuseas, diarrea, alopecia, fatiga, neuropatía periférica y artralgia. Además, el 15,5% experimentó EA graves (26).

Una de las principales limitaciones del estudio GARNET fue 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 (28). Además, la eficacia y seguridad preliminar se limitaba a 108 pacientes con cáncer de endometrio avanzado y con dMMR/MSI-H. Otra de las limitaciones del estudio fue 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. 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 (25), 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.

La publicación de datos adicionales del estudio GARNET, además del estudio RUBY, aporta más 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 nuevos EA distintos a los ya identificados.

Dostarlimab, anteriormente, disponía de una autorización condicional. Pero con la obtención de los nuevos datos del estudio GARNET, con resultados finales para las respuestas tumorales, duración de las respuestas y resultados de SG, además de los resultados del estudio RUBY, que ha proporcionado más información de seguridad y eficacia de dostarlimab en el tratamiento del cáncer de endometrio MSI-H, la comisión dio su aprobación de forma completa a dostarlimab, en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con CE con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino. A pesar de esto, hay que tener en cuenta que el estudio RUBY no proporciona 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.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (51) 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" (52, 53). 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.

Por tanto, 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 moderado (según la escala ESMO) en pacientes con CE con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) y deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (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.

Conclusión

Dostarlimab, está autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con CE dMMR/MSI-H en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino.

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% (IC 95%: 34,0; 53,4) 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. Los nuevos datos del estudio GARNET, con una mediana de seguimiento de 27,6 meses, mostraron una TRO de 45,5% (IC 95%: 37,1; 54,0), la mediana de la DR no fue alcanzada (IC 95%: 38,9; no alcanzada). Respecto a la mediana de SLP, fue de 6 meses (IC 95%: 4,1, 18,0), y la mediana SG no fue alcanzada (IC 95%: 27,1, no alcanzada), aunque al no existir grupo comparador, se desconoce la relevancia de este resultado de SG.

Se desconoce el efecto de dostarlimab en pacientes con metástasis cerebrales activas y en aquellos con estado funcional ECOG ≥ 2 . También se desconoce el efecto en pacientes que han sido tratados con inmunoterapia anti PD1, anti PD-L1 o anti PD-L2 en primera línea. Con respecto al perfil de seguridad de dostarlimab, los eventos adversos en este estudio informados 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. Los EA relacionados con el sistema inmunitario fueron frecuentes (36,4%), la mayoría de los cuales, incluyendo los EA 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, tamaño limitado de la muestra, un solo brazo de tratamiento) de dostarlimab en la indicación evaluada, dificultan estimar la magnitud del beneficio clínico real.

Considerando las limitaciones de los datos disponibles, y la no existencia de comparaciones directas e indirectas con los comparadores existentes, pembrolizumab y dostarlimab en monoterapia, pueden considerarse opciones terapéuticas de similar beneficio en segunda línea en cáncer de endometrio con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) en recaída o avanzado. Otra opción, sería el tratamiento con pembrolizumab junto a lenvatinib para mujeres adultas con CE avanzado o recurrente en progresión, o después de haber recibido un tratamiento previo con terapia con platino en cualquier fase y que no son aptos para un tratamiento curativo mediante cirugía o radiación.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, 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 Oncología Radioterápica (SEOR), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación de Pacientes con cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH), y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



Anexo

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

Variable	Resultados (N=143) ^a
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	
TRO n (%) (IC 95 %)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Tasa de respuesta completa, n (%)	23 (16,1)
Tasa de respuesta parcial, n (%)	42 (29,4)
Duración de la respuesta (DR)^b	
Mediana en meses	No alcanzada
Pacientes con duración ≥ 12 meses, n (%)	52 (80,0)
Pacientes con duración ≥ 24 meses, n (%)	29 (44,6)
Tasa de control de la enfermedad (TCE)^c	
TCE n (%) (IC 95 %)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

IC: intervalo de confianza

^a Datos de eficacia con una mediana de seguimiento de 27,6 meses (fecha de corte de los datos 01 Nov 2021)

^b Para las pacientes con respuesta parcial o completa.

^c Incluye pacientes con respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable de al menos 12 semanas.

Tabla 2. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Jemperli® (dostarlimab)	Keytruda® (pembrolizumab)	Keytruda® (pembrolizumab) + Lenvima® (lenvatinib)
Presentación	500 mg concentrado para solución para perfusión, vial de 10 ml.	25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, vial 4 ml	Keytruda® (pembrolizumab) se presenta como concentrado para solución para perfusión de 25 mg/ml, en viales de 4 ml. Lenvima® (lenvatinib) se presenta como cápsulas duras de 4 mg y 10 mg
Posología	500 mg cada 3 semanas durante los primeros 4 ciclos seguidos de 1000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas.	20 mg de Lenvima® (lenvatinib) vía oral una vez al día, combinado con Keytruda® (pembrolizumab) 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrado en perfusión intravenosa de 30 minutos, hasta toxicidad no tolerable o según la evolución de la enfermedad.
Indicación aprobada en FT	Para el tratamiento de pacientes adultas con CE con dMMR/MSI-H en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino	En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio avanzado o recurrente con MSI-H o dMMR que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia.	Lenvima® (lenvatinib) en combinación con Keytruda® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de mujeres adultas con CE avanzado o recurrente en progresión, o después de haber recibido un tratamiento previo con terapia con platino en cualquier fase y que no son aptos para un tratamiento curativo mediante cirugía o radiación.
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Diarrea - Náuseas - Vómitos - Erupción - Prurito - Pirexia. <p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroidismo 	<p>Muy Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatiga - Astenia - Edema - Pirexia - Diarrea - Dolor abdominal - Náuseas - vómitos - Estreñimiento 	<p>Muy frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial - Diarrea - hipotiroidismo - náuseas - apetito disminuido - vómitos - fatiga - pérdida de peso - artralgia



		<ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Hipotiroidismo -Apetito disminuido - Cefalea - Disnea - Tos - Prurito - Erupción - Dolor musculoesquelético - Artralgia Frecuentes: - Hipertensión 	<ul style="list-style-type: none"> - lumbalgia - mialgia - dolor en las extremidades - proteinuria - estreñimiento - cefalea - disgeusia - infección de las vías urinarias - disfonía - dolor abdominal - astenia - síndrome de eritrodisestesia palmoplantar - anemia - hipomagnesemia - Rash cutáneo - edema periférico - aumento de la amilasa y lipasa - alanina aminotransferasa elevada - aspartato aminotransferasa elevada - aumento de la fosfatasa alcalina sérica - aumento de la creatinina sérica - trombocitopenia - linfopenia - neutropenia - leucopenia - Elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre - hipertiroidismo - hipercalcemia - hipopotasemia - hipercolesterolemia - mareos - hemorragia
--	--	---	---



			<ul style="list-style-type: none"> - inflamación bucal - dolor bucal - sequedad de boca - aumento de la bilirrubina en sangre - hipoalbuminemia
Conveniencia*	Perfusión intravenosa durante 30 minutos con bomba de perfusión.	Vía intravenosa mediante perfusión durante 30 minutos.	Vía intravenosa Keytruda® (pembrolizumab) y vía oral Lenvima® (lenvatinib)
Utilización de recursos	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día y domiciliaria

Figura 1. Resultados de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en la Cohorte A1 del estudio GARNET en pacientes con CE y dMMR/MSI-H.

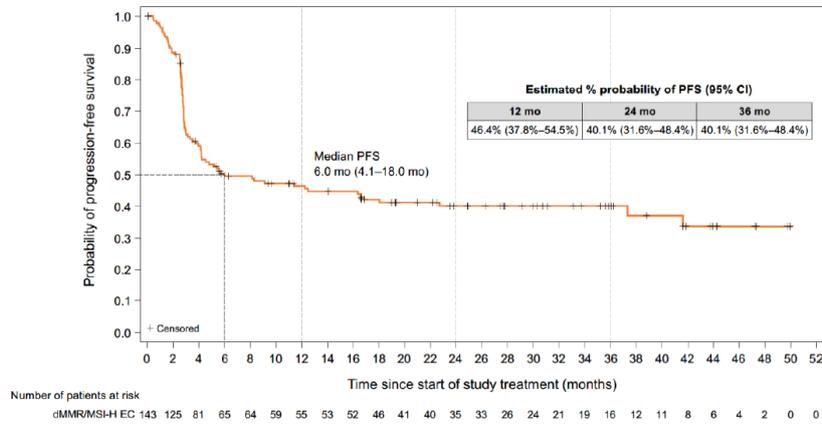
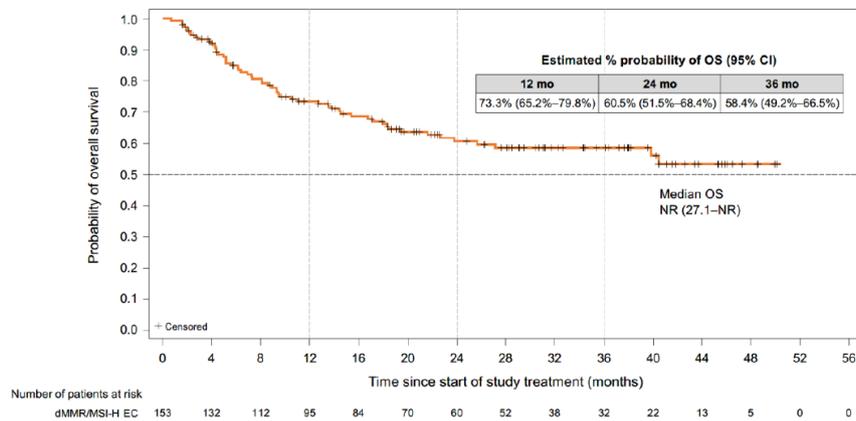


Figura 2. Resultados de Supervivencia Global (SG) en la Cohorte A1 del estudio GARNET en pacientes con CE y dMMR/MSI-H.



Referencias

1. Sociedad española de oncología meidca (SEOM). (2024) las cifras el cáncer 2024. Recuperado de https://seom.org/images/Informe_Cifras_Cancer_2024.
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-factsheets.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 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.
6. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznik RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. Clin Radiol. 2007 Jan;62(1):28-34; discussion 35-6. doi: 10.1016/j.crad.2006.06.015. PMID: 17145260.
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 literatura. 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 GyneaecolObstet 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. ProgObstetGinecol. 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 ClinOncol. 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. Kandath 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. . Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giorelli G, Harter P, Joly F, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: 608 clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 609 Ann Oncol. 2022 Sep;33(9):860-877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35690222
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 ClinOncol. 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 endometrialcarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. GynecolOncol. 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. GynecolOncol. 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/gyno.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. Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html
24. 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.
25. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitez 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.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)43129-1/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)43129-1/fulltext)
26. European Public Assessment Report de Jemperli® (dostarlimab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/005204/11/0023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report>
27. 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).
28. 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).
29. 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; PMCID: PMC7530821
30. 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.
31. 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>
32. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Ghamande S, et al. Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. *Clin Cancer Res.* 2023 Nov 14;29(22):4564–4574. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3915. PMID: 37363992; PMCID: PMC10643997.
33. 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.
34. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:964.
35. Markman M. Hormonal therapy of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:673.
36. 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
37. 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
38. 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.
39. 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.
40. Gelsomino F et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Canc Treat Rev.* 2016;51:19-26.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

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. 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
46. 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
47. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Monk BJ, Mackay H, Santin AD, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):2904-2910. doi: 10.1200/JCO.22.02152. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37058687; PMCID: PMC10414727.
48. 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.
49. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2022 Mar 1;40(7):752-761. doi: 10.1200/JCO.21.01874. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34990208; PMCID: PMC8887941.
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).
51. 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.
52. 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).
53. 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).

