

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-317/V1/19112024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de dostarlimab (Jemperli®) en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), y que son candidatas a terapia sistémica

Fecha de publicación: 19 de noviembre de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Dostarlimab (Jemperli®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia (14,15,16).....	3
Estudio principal (4010-03-001 (RUBY)).....	3
Seguridad (14, 15).....	6
Discusión.....	9
Conclusión.....	13
Grupo de expertos.....	14
Anexo.....	15
Referencias.....	19

## Introducción

El cáncer de endometrio (CE) es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres, con una estimación de 7.305 nuevos casos diagnosticados en 2024 en España y la segunda ginecológica tras el cáncer de cérvix a nivel global. En 2020 se diagnosticaron alrededor de 417.000 nuevos casos (8,7 casos/100.000 mujeres) y se registraron casi 97.000 muertes (1,8/100.000 mujeres) (1). En Europa, el CE presenta una incidencia de 12,9-20,2 casos/100.000 mujeres y una tasa de mortalidad baja: 2,0-2,7 muertes/100.000 casos. En países desarrollados es el cáncer ginecológico más frecuente. La tasa de mortalidad ha aumentado un 1,9% anual, atribuido principalmente al aumento de la incidencia de obesidad (2).

Cerca del 40% de los casos se diagnostican a partir de los 65 años. Las elevadas tasas de curaciones en estadios iniciales y supervivencias globales a los 5 años son de alrededor del 80-85%. La mayoría de las pacientes serán diagnosticadas a partir de los 55 años, un 25% antes de esa edad y un 5-6% entre los 35-44 años (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 de 63 años, sólo un 4% de las pacientes son diagnosticadas antes de los 40 años (4). Los factores de riesgo para todos los tipos de 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 (5).

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), que es la más frecuente (80%) y está relacionada con la exposición a estrógenos y la obesidad hormonodependiente, 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. Los adenocarcinomas endometrioides representan alrededor del 75 al 80% de los cánceres endometriales (6).

La inestabilidad de microsatélites (MSI, por sus siglas en inglés, *microsatellite instability*) es la acumulación progresiva de alteraciones en los *loci* de genes con importancia reguladora en la reparación del ADN. Según cuál sea el grado de alteración de los genes codificantes de proteínas de la ruta de reparación, 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 (7).

El CE está asociado en un 30% a MSI-H y con pérdida en el mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR, *mismatch repair deficiency*, por sus siglas en inglés), variando esta proporción según la histología y el grado del tumor (8-10). La tasa de dMMR/MSI-H en el CE estadio III o IV según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) oscila entre el 25%-30% (11).

La mayoría de las pacientes con CE se diagnostican en estadios tempranos (estadio I o II) y reciben cirugía como tratamiento. Sin embargo, en aproximadamente el 20% de las pacientes diagnosticadas con CE avanzado o metastásico de alto riesgo (estadios III o IV), no es posible tratamiento quirúrgico. El pronóstico de las pacientes con CE avanzado o recurrente depende de la localización y tamaño del tumor, antecedentes del paciente con tratamiento con radioterapia, recaídas e histología (12).

La terapia hormonal puede ser una opción para pacientes con CE recurrente de bajo grado e histología endometriode y ha demostrado un perfil de toxicidad favorable. Las más utilizadas son las progestinas. Otras alternativas incluyen tamoxifeno, fulvestrant e inhibidores de la aromatasas, aunque no se encuentran autorizados para esta indicación. Para el tratamiento de CE recurrente no susceptible de cirugía o radioterapia, se sigue utilizando como opción preferente el tratamiento con quimioterapia. Sobre la base de los resultados del estudio *GOG 209*, el carboplatino-paclitaxel es el régimen más utilizado como tratamiento sistémico para pacientes con CE primario avanzado o recurrente, independientemente del estado de la MMR/MSI, fuera de Ficha Técnica (FT). Las opciones paliativas, como los taxanos y doxorubicina, muestran una actividad moderada, aunque tampoco se encuentran autorizados para esta indicación. La reexposición con quimioterapia basada en platino puede considerarse una opción para pacientes seleccionados que recaen >6 meses desde la última quimioterapia basada en platino. Dostarlimab, el medicamento objeto de evaluación en este informe, es un inhibidor de punto de control inmunitario, que, en base a los datos obtenidos en el estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico *RUBY*, está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con dMMR/MSI-H y que son candidatas a terapia sistémica.

Para las recaídas o falta de respuestas posteriores, dostarlimab también fue autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CE con dMMR/MSI-H recurrente o avanzada que han progresado durante o después del tratamiento previo con un régimen que contenga platino.



Al igual que en el resto de las pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estas pacientes. Se debe asesorar a las pacientes con CE sobre el impacto en la enfermedad sobre aspectos comunes como la obesidad, estilos de vida y nutrición (13).

## Dostarlimab (Jemperli®)

Dostarlimab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con dMMR/ MSI-H y que son candidatas a terapia sistémica (14, 15).

Dostarlimab posee otra indicación en monoterapia 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.

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer. La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H debe determinarse antes del inicio del tratamiento mediante una técnica validada como inmunohistoquímica (IHQ), reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o secuenciación de nueva generación (NGS). La dosis recomendada es de 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguido de 1.000 mg de dostarlimab en monoterapia cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores. La administración de dostarlimab se debe continuar de acuerdo al esquema recomendado hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta una duración de 3 años.

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.

Dostarlimab no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo efectivo. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Dostarlimab no se debe utilizar durante la lactancia y se debe evitar la lactancia hasta al menos 4 meses después de la última dosis (14, 15).

## Farmacología

Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado del isótopo 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 (15).

## Eficacia (14,15,16)

### Estudio principal (4010-03-001 (RUBY))

La eficacia y seguridad de dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel fueron investigadas 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. Consta de dos partes. La parte 1 del estudio (TSR-042), pretendió evaluar 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. Esta parte 1, por lo tanto, estaba dirigida a pacientes con CE primario avanzado o recurrente y candidatas a terapia sistémica. El Titular de Autorización de Comercialización (TAC) solicitó la indicación para un subconjunto de pacientes de la población global, es decir, la población dMMR/MSI-H. La parte 2, tuvo por objetivo evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de dostarlimab con carboplatino-paclitaxel

seguido de dostarlimab y niraparib frente al tratamiento con placebo más carboplatino-paclitaxel seguido de placebo en pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico (estadio III o IV) o en recaída. La autorización del medicamento objeto de evaluación es la que corresponde a la evaluación de eficacia y seguridad de la parte 1 del ensayo.

### Diseño

Respecto a la parte 1 del ensayo, las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) para recibir dostarlimab 500 mg más carboplatino a un área bajo la curva (AUC) de 5 mg/ml/min y paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 6 ciclos seguidos de 1.000 mg de dostarlimab cada 6 semanas (n = 245) o placebo más carboplatino 5 mg/ml/min y paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 6 ciclos seguidos de placebo cada 6 semanas (n = 249). El tratamiento continuó durante un máximo de 3 años o hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o decisión del investigador. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 6 semanas hasta la semana 25, cada 9 semanas hasta la semana 52 y cada 12 semanas posteriormente. Tras una mediana de seguimiento de 30 meses, 6 de las 53 pacientes aleatorizadas a dostarlimab más carboplatino-paclitaxel habían recibido el tratamiento durante >3 años (fecha de corte 1 de marzo de 2023).

La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H se determinó prospectivamente en base a determinación local (IHC, PCR o NGS) o central (IHC) cuando no se disponía de resultado local.

Los criterios principales de inclusión para el estudio fueron tener al menos 18 años de edad, CE avanzado o recurrente y disponer una muestra adecuada de tejido tumoral en el momento de la evaluación para la prueba de estado de MMR/MSI. Las pacientes debían padecer CE primario en estadio III o estadio IV o una primera recaída, con bajo potencial de curación mediante radioterapia o cirugía sola o en combinación, y cumplir al menos 1 de los siguientes criterios: tener enfermedad primaria en estadios IIIA a IIIC1 con presencia de enfermedad evaluable según los Criterios de Evaluación de Respuesta de Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1; tener CE primario en estadio IIIC1 con carcinosarcoma, histología de células claras, serosa o mixta; tener enfermedad primaria en estadio IIIC2 o estadio IV; tener una primera recaída y no haber recibido tratamiento sistémico; haber recibido previamente terapia neoadyuvante o sistémica adyuvante y haber tenido una recidiva o progresión de la enfermedad ≥6 meses después de completar el tratamiento (solo la primera recurrencia).

No se incluyeron en el estudio aquellas pacientes que hubieran recibido tratamiento sistémico anticanceroso neoadyuvante o adyuvante para CE primario en estadio III o IV, si se cumplía que no hubieran sufrido recurrencia o progresión de la enfermedad antes de recibir la primera dosis de tratamiento en el estudio, o bien que hubieran presentado recurrencia o progresión en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento anticanceroso sistémico antes de la primera dosis del estudio. Tampoco se incluyeron pacientes que hubieran sufrido más de una recurrencia, pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con agentes anti-PD-1, anti-PD-L1, o anti-PD-L2, aquellos que hubieran recibido tratamiento previo contra el cáncer (quimioterapia, terapias dirigidas, terapia hormonal, radioterapia o inmunoterapia) en un plazo previo de 21 días o < 5 el tiempo de vida media de la terapia más reciente, lo que fuese más corto, pacientes con una neoplasia maligna o que hubieran sufrido una neoplasia maligna invasiva no endometrial previa hace menos de 3 años, o que hubieran recibido algún tratamiento activo durante los últimos 3 años para esa neoplasia, ni pacientes que hubieran padecido metástasis del sistema nervioso central no controlada, carcinomatosis meníngea o ambas.

### Objetivos de eficacia

Las variables principales de eficacia evaluadas fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por investigador según RECIST v1.1, tanto en la población dMMR/MSI-H, como en la población global, y la supervivencia global (SG) en la población global. Los datos de SG no se analizaron formalmente en la población dMMR/MSI-H, aunque se estudiaron en un análisis de subgrupos pre-especificado. Las variables secundarias de eficacia fueron:

- La SLP según una revisión central independiente enmascarada (BICR, por sus siglas en inglés, *Blinded Independent Central Review*)
- La tasa de respuesta objetiva (TRO), basada en la BICR y evaluación del investigador
- La duración de la respuesta (DR) basado en BICR y evaluación del investigador
- La Tasa control de la enfermedad (TCE) basada en BICR y evaluación del investigador
- La supervivencia libre de progresión-2 (SLP-2), que es el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión al siguiente tratamiento
- La evaluación de la calidad de vida basada en los resultados comunicados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés, *Patient-Reported Outcomes*) del tratamiento mediante *European Quality of Life Scale, 5-Dimensions, 5-Levels* (EQ5D-5L), y *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaires* (EORTC QLQ-C30) y *Endometrial Cancer Module* (EORTC QLQ-EN24).

Todas las variables secundarias de eficacia se evaluaron tanto en la población global con CE avanzado o recurren, como en la población dMMR/MSI-H.

## Resultados

En el estudio *RUBY* se evaluó la eficacia en un total de 118 pacientes con CE con dMMR/MSI-H.

Los datos demográficos y las características basales fueron: pacientes con una mediana de edad de 64 años (34% de 65 a 74 años y 15% de edad igual o superior a 75 años); 85% de raza blanca, 9% de raza negra, 2% de raza asiática, 4% de otras razas, estado funcional (EF) basal según *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 (57%) o 1 (43%); un 21% de las pacientes padecían la enfermedad en estadio III de nuevo diagnóstico, un 30% en estadio IV de nuevo diagnóstico y un 49% eran pacientes en recaída; un 85% padecían carcinoma endometrioide, un 5% carcinoma mixto, un 4% carcinosarcoma, un 2% carcinoma seroso y otros tipos un 4%; un 92% de las pacientes habían recibido cirugía previa; un 35% de las pacientes habían recibido radioterapia previa y un 14% terapia anticancerosa previa.

En la variable principal de SLP, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SLP en las pacientes aleatorizadas con dostarlimab más carboplatino-paclitaxel frente a placebo más carboplatino-paclitaxel, en la población dMMR/MSI-H (Tabla 1). En el momento del corte de los datos (28 de septiembre de 2022) con 56% de madurez en la SLP (mediana de seguimiento de 25 meses para la evaluación de la SLP), dostarlimab más carboplatino-paclitaxel presentó un cociente del riesgo (*hazard ratio*, HR) de 0,28 (IC del 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 del 95%: 11,8; NR), frente a 7,7 meses (IC del 95%: 5,6; 9,7), con respecto al brazo placebo, respectivamente. Se superó el límite de detención (valor de  $p = 0,00630$ ) para afirmar la superioridad de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel sobre placebo más carboplatino-paclitaxel en la mejora de la SLP en la población dMMR/MSI-H en el análisis intermedio, siendo este el análisis final para SLP (Figura 1).

Respecto a la evaluación de la SLP en la población global, en el momento del corte de datos (madurez de la SLP del 63%), dostarlimab más carboplatino-paclitaxel mostró un HR de 0,64 (IC del 95%: 0,507; 0,800; valor de  $p < 0,0001$  unilateral basado en la prueba log-rank estratificada; mediana de SLP 11,8 meses, frente a 7,9 meses), en pacientes con CE avanzado o recurrente (Tabla 1). Se superó el límite de detención (valor de  $p = 0,02$ ) para afirmar la superioridad de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel sobre placebo más carboplatino-paclitaxel en la prolongación de la SLP en la población global (Figura 2).

En el análisis intermedio de SG (33% de madurez), en la población global, se observó un HR de 0,64 (IC del 95%: 0,464; 0,870;  $p = 0,002$ ; (el límite de significación de valor de  $p$  fue 0,00177)) en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel (Tabla 1). La mediana de meses no fue alcanzada en ningún brazo.

Por otro lado, aunque la SG en el subgrupo dMMR/MSI-H, no era un objetivo principal, se llevó a cabo un análisis, previamente especificado, de la SG en esta población. Con una madurez de datos de SG del 26% se observó en el brazo dostarlimab más carboplatino-paclitaxel de la población dMMR/MSI-H, un HR de 0,30 (IC del 95%: 0,127; 0,699; valor de  $p < 0,0016$  unilateral basado en la prueba log-rank estratificada); y la mediana de SG no alcanzada en ningún brazo. La probabilidad de Kaplan-Meier de supervivencia a los 24 meses fue del 83,3% y del 58,7% en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y placebo más carboplatino-paclitaxel, respectivamente.

Se realizó además un análisis intermedio 2, (22 de septiembre 2023) con madurez de datos del 40% (mediana de seguimiento de 36,6 meses) se observó en el brazo dostarlimab más carboplatino-paclitaxel de la población dMMR/MSI-H, un HR de 0,32 (IC del 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 (Figura 3).

Por otro lado, en el análisis intermedio 2, con un seguimiento más prolongado (22 Septiembre 2023), el análisis final para la SG (51% de madurez), en la población global, se observó un HR de 0,69 (IC del 95%: 0,54 - 0,89;  $p$  valor= 0,0020) en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel. Se superó el límite de detención (valor de  $p=0,01101$ ) para afirmar la superioridad de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel frente al placebo más carboplatino-paclitaxel en la prolongación de la SG en la población global. La mediana de meses fue de 44,6 en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y de 28,2 meses en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel (Figura 4).

Respecto a las variables secundarias, la SLP basada en BICR en la población dMMR/MSI-H concordó con los resultados de SLP evaluadas con el investigador, con un HR de 0,29 (IC del 95% 0,158; 0,543;  $p$  menor de 0,0001). La mediana de SLP no fue alcanzada en el brazo de dostarlimab, y fue de 9,5 meses en el de placebo. La curva Kaplan-Meier fue también similar, con una separación entre brazos evidente a partir del cuarto mes. Los resultados de SLP-2, también favorecieron al brazo de dostarlimab sobre el de placebo, con un HR de 0,33 (IC del 95%: 0,18; 0,63). La TRO evaluada por investigador fue del 77,6% (IC del 95%: 63,4%; 88,2%) en el brazo de dostarlimab (38/49), frente al 69,0% (IC del 95%: 55,5%; 80,5%) en el brazo placebo (40/58). Los PRO mostraron, en los análisis estadísticos realizados, que las pacientes tratadas con dostarlimab tenían una mejora en la calidad de vida a la de las tratadas con placebo en la población dMMR/MSI-H. Aunque no se realizaron análisis estadísticos, los resultados en la población global en el brazo de dostarlimab fueron similares a los resultados en el brazo de placebo. Esto parece descartar un posible empeoramiento de la calidad de vida de las pacientes en el brazo de dostarlimab en comparación el de placebo.

En la población CE dMMR/MSI-H, no se alcanzó la mediana de DR en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel en comparación con 5,4 meses (IC del 95%: 3,9; 8,1) en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel. La TRO evaluada por investigador fue del 77,6% (IC del 95%: 63,4%; 88,2%) en el brazo de dostarlimab (38/49), frente al 69,0% (IC del 95%: 55,5%; 80,5%) en el brazo placebo (40/58).

### Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos se realizaron post-hoc, y debido al bajo tamaño muestral, no permitieron sacar conclusiones.

## Seguridad (14, 15)

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 todas las 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 pacientes el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel.

La duración media global del tratamiento fue de 43,00 semanas (intervalo: 3,0 a 150,9 semanas) para las pacientes en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y de 36,00 semanas (intervalo: 2,1 a 165,1 semanas) en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel. La duración media del tratamiento fue, tanto en carboplatino como paclitaxel de 18,00 semanas (intervalo: 3,0 a 27,1 semanas) para las pacientes en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y de 18,00 semanas para las pacientes del brazo placebo más carboplatino-paclitaxel (intervalo: 2,1 a 28,1 semanas). La mediana del número de ciclos de dosificación reales fue de 6,0 para carboplatino y paclitaxel en ambos brazos de tratamiento.

Respecto a las pacientes con CE tipo dMMR/MSI-H, la duración media global del tratamiento fue de 76,50 semanas (intervalo: 3,0 a 150,3 semanas), para las pacientes en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y de 31,86 semanas (intervalo: 3,0 a 153,0 semanas), en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel. La mediana del número de ciclos de dosificación fue de 6,0 para carboplatino y para paclitaxel en ambos brazos de tratamiento.

#### Eventos adversos (EA) comunes

En la población global, los EA notificados con mayor frecuencia (>40%) en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel fueron náuseas, alopecia, fatiga y neuropatía periférica, mientras que en el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel fueron fatiga, alopecia, náuseas, anemia y neuropatía periférica. La gravedad de estos EA fue de grado 1 o 2, en la mayoría de pacientes para las que se notificaron, con excepción de anemia, que fue de grado 2 o 3 en la mayoría de pacientes. Respecto al subgrupo con CE tipo dMMR/MSI-H, los EA notificados con mayor frecuencia (>40%) en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel fueron náuseas, diarrea, alopecia, fatiga, neuropatía periférica y artralgia, mientras que en el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel fueron fatiga, alopecia, náuseas, artralgia, anemia y neuropatía periférica. La gravedad de estos EA fue de grado 1 o 2, en la mayoría de las pacientes para los que se notificaron, con excepción de la anemia, que fue de grado 2 o 3 en un 19% de las pacientes de ambos brazos.

#### Interrupción del estudio por EA

En la población global, el 23,7% de las pacientes en el brazo de dostarlimab más carboplatino y paclitaxel experimentaron interrupción del tratamiento por EAs, en comparación con el 16,7% en el brazo placebo más carboplatino y paclitaxel. Los EA notificados con mayor frecuencia que condujeron a la interrupción del tratamiento ( $\geq 2,0\%$  de las pacientes en ambos brazos) fueron neuropatía sensorial periférica (2,9% en el brazo de dostarlimab frente a 0,4% en el brazo placebo) y reacción relacionada con la infusión (2,1% frente a 3,3%) en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel, y reacción relacionada con la infusión, neuropatía periférica (1,2% frente a 2,4%) y trombocitopenia (0,4% frente a 2,0%) en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel.

Los EA ocurridos en la población CE dMMR/MSI-H que condujeron a la interrupción del tratamiento del estudio fueron comparables entre el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel (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 y 4,6% en el brazo de placebo).

#### Fallecimientos y EA graves

En la población global, un total de 5 pacientes (1,0%) presentaron un EA grave, seguido del fallecimiento del paciente, todos ellos del grupo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel. El investigador consideró que una muerte debida a mielosupresión estaba relacionada con dostarlimab, carboplatino y paclitaxel, y una muerte debida a shock hipovolémico fue evaluada por el investigador como relacionada con dostarlimab. Tres pacientes que recibieron dostarlimab más carboplatino-paclitaxel fallecieron debido a una sobredosis de opiáceos, COVID-19 y deterioro general de la salud física; ninguno se consideró relacionado con el tratamiento.

El 15,4% de las pacientes de la población CE dMMR/MSI-H experimentaron EA graves. La frecuencia de estos fue aproximadamente un 4% superior en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel en comparación con el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel. Ninguno de los EA graves fue experimentado por más de 1 paciente en cualquiera de los brazos de tratamiento, con la excepción de anemia, experimentada por 2 de las pacientes en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel.

Los EA graves que no se relacionaron con carboplatino/paclitaxel sino con dostarlimab/placebo, únicamente fueron experimentados por un 5,8% de las pacientes en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y el 3,1% en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel. El 5,8% de las pacientes del brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel experimentaron EA graves relacionadas únicamente con carboplatino/paclitaxel y el 7,7% en el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel. El único EA graves relacionado con carboplatino/paclitaxel experimentado por más de 1 paciente fue anemia (0% dostarlimab, 3,1% placebo).

#### EA de interés:

- EA relacionados con el sistema inmunitario: En la población global, se observaron EA relacionados con el sistema inmunitario de grado  $\geq 3$  en el 16,6% de las pacientes en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y en el 6,1% de las pacientes en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel (relacionados con dostarlimab/placebo en el 12,4% de las pacientes en el brazo de dostarlimab y en el 3,3% de las pacientes en el brazo de placebo). Los más frecuentes relacionados con dostarlimab fueron erupción cutánea (3,7%), erupción maculopapular (2,1%), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (2,1%) y aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) (2,1%). Se observaron EA relacionados con el sistema inmunitario graves en el 5,8% de las pacientes en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y en el 2,0% de las pacientes del brazo placebo más carboplatino-paclitaxel. En el 7,9% de las pacientes del brazo dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y en el 3,7% de las pacientes del brazo placebo más carboplatino-paclitaxel se observaron EA relacionados con el sistema inmunitario que provocaron la interrupción del tratamiento.

En la población CE dMMR/MSI-H, se observaron EA relacionados con el sistema inmunitario de grado  $\geq 3$  en el 19,2% de las pacientes en el brazo de dostarlimab (se relacionaron con dostarlimab en el 17,3% de las pacientes) y en el 0% de las pacientes del brazo placebo. El EA relacionados con el sistema inmunitario de grado  $\geq 3$  relacionado con dostarlimab que se observó con más frecuencia fue la erupción cutánea (5,8% dostarlimab frente 0% placebo). Se observaron EA relacionados con el sistema inmunitario graves en 2 pacientes (3,8%, diabetes mellitus tipo 1, pancreatitis) en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel, y en 1 paciente (1,5%, colitis) en el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel. Se observaron EA relacionados con el sistema inmunitario que provocaron la interrupción del tratamiento con dostarlimab en 2 pacientes (3,8%, erupción cutánea maculopapular, reacción relacionada con la perfusión) en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel.

- EA relacionados con la perfusión: En la población global, se notificaron EA relacionados con la perfusión en el 18,3% de las pacientes del brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y en el 19,9% de las pacientes del brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel. La incidencia fue, en brazo de dostarlimab de 5 pacientes (2,1%) y en el de placebo de 2 pacientes (0,8%). Los EA graves, de grado  $\geq 3$  de gravedad, o que condujeron a un retraso en la infusión o a la interrupción de tratamiento se produjeron en  $< 3\%$  de las pacientes en cualquiera de los brazos de tratamiento. Ninguno provocó la muerte. La incidencia de los relacionados con carboplatino en el brazo de dostralimab fue de 14 pacientes



(5,8%) y en el brazo de placebo de 15 pacientes (6,1%). La incidencia de los relacionados con paclitaxel en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel fue de 31 pacientes (12,9%) y en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel de 38 pacientes (15,4%).

En la población CE dMMR/MSI-H, se registraron EA relacionados con la perfusión en el 23,1% de las pacientes del brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y en el 20% en el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel. No se relacionaron con dostarlimab o placebo. Las relacionadas con carboplatino fueron mayores en el brazo de dostarlimab (4 pacientes (7,7%)) en comparación con el brazo placebo (1 paciente (1,5%)). Las relacionadas con paclitaxel fueron comparables en el brazo de dostarlimab (8 pacientes (15,4%)) y en el brazo de placebo (12 pacientes (18,5%)).

- Evaluación hepática: Respecto a la incidencia de posibles eventos de toxicidad hepática, resaltar que en la población global el criterio de toxicidad con mayor diferencia en la frecuencia entre los grupos de tratamiento fueron valores ALT o AST  $\geq 3$  veces superiores al límite superior de normalidad (LSN); 10,4% y 2,8% en el brazo de dostarlimab y en el brazo placebo, respectivamente. En la población CE dMMR/MSI-H, la ALT o AST  $\geq 3 \times$  LSN fue mayor en el brazo de dostarlimab (19,2%) en comparación con el brazo placebo (1,5%). En general, se produjo menor toxicidad hepática en esta población, en comparación con la global, ya que no hubo incidencias de valores de ALT o AST  $\geq 10 \times$  LSN o  $\geq 20 \times$  LSN ALT o AST en ninguno de los brazos de tratamiento.

#### Reacciones Adversas al Medicamento (RAM)

La mayoría de las reacciones adversas de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel se identificaron previamente como reacciones adversas 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. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ) en las 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%).

## Discusión

Dostarlimab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) y que son candidatas a terapia sistémica (15).

Aproximadamente el 20% de los CE se diagnostican como tumores localmente avanzados, y la mayoría de las recurrencias se producen dentro de los 3 años posteriores al tratamiento primario. Las tasas de supervivencia varían según el estadio del cáncer y el subtipo histológico.

Según las principales guías clínicas (17, 13, 3), la combinación carboplatino-paclitaxel se considera el tratamiento estándar, independientemente del estado de la MMR/MSI, para el CE primario avanzado o recurrente, como tratamiento fuera de ficha técnica. Aunque el cisplatino-paclitaxel en combinación con doxorubicina tiene una eficacia similar a la del carboplatino-paclitaxel, no es utilizado comúnmente debido a su mayor toxicidad. Sobre la base de los resultados del estudio *GOG 209*, el carboplatino-paclitaxel es el tratamiento de elección para el tratamiento sistémico para pacientes con CE avanzada o recurrente.

La terapia hormonal es una opción de tratamiento para CE recurrente o metastásico, aunque en determinados grupos de pacientes, como son aquellos con histología endometriode de bajo grado y, en menor medida, el estado del receptor de estrógeno (RE)/receptor de progesterona (PgR). Los fármacos estándar para el tratamiento de las pacientes con CE recurrente son las progestinas (Hidroxiprogesterona, Medroxiprogesterona y Megestrol). Las opciones alternativas incluyen tamoxifeno, fulvestrant e inhibidores de la aromatasa.

En base al estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico *RUBY*, la Comisión Europea dio su aprobación a dostarlimab, en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos /inestabilidad de microsátélites alta y que son candidatas a terapia sistémica.

En base al estudio *309/KEYNOTE-775*, lenvatinib obtuvo la indicación, en combinación con pembrolizumab, 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. El estudio KEYNOTE775 demostró un beneficio significativo en SLP y SG para toda la población (y tanto pMMR como dMMR), aunque las guías lo posicionan como un esquema de tratamiento en una teórica segunda línea tras la progresión a terapia basada en platino.

La combinación de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel para el tratamiento de pacientes con CE primario avanzado o recidivante con dMMR/MSI-H y que son candidatas para terapia sistémica, mostró una mejora de la SLP por parte del investigador en comparación con placebo más quimioterapia en un análisis intermedio preespecificado de HR: 0,28 (IC de 95%: 0,162; 0,495; valor  $p < 0,0001$ ); mediana de SLP no alcanzada vs. 7,7 meses. En general, los resultados de los análisis de subgrupos de SLP fueron congruentes con el análisis principal y también favorecieron al brazo de dostarlimab más carboplatino y paclitaxel. Varios análisis de sensibilidad para la SLP también han confirmado los resultados principales notificados.

En el segundo análisis intermedio (corte de datos 22 Septiembre 2023), con una madurez del 51% se reportaron los datos maduros de SG en la población global (análisis intermedio 2). El estudio cumplió su objetivo primario de incremento estadísticamente significativo de la supervivencia global en la población global (HR: 0,69 (IC del 95%: 0,54; 0,89);  $p = 0,002$ ). Se superó el límite de detención (valor de  $p=0.01101$ ) para afirmar la superioridad de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel sobre el placebo más carboplatino-paclitaxel. Además, en el análisis de subgrupos preespecificado de la supervivencia global en la población dMMR/MSI-H, con una madurez del 40% se observó en el brazo dostarlimab más carboplatino-paclitaxel de la población dMMR/MSI-H, un HR: 0,32 (IC 95%: 0,17; 0,63);  $p$  nominal = 0,0002) (16).

Los criterios de valoración secundarios (SLP por BICR, SLP2, TRO por investigador y PRO) también favorecieron la combinación de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel.

En la población global, los EA notificados con mayor frecuencia en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel fueron náuseas, alopecia, fatiga y neuropatía periférica, mientras que en el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel fueron fatiga, alopecia, náuseas, anemia y neuropatía periférica. 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, mientras que en el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel fueron fatiga, alopecia, náuseas, artralgia, anemia y neuropatía periférica. En la población global, un total de 5 pacientes (1,0%) presentaron un EA grave, seguido del fallecimiento del paciente, todos pertenecientes al brazo dostarlimab más carboplatino-paclitaxel. El 1,7% de las pacientes de la población CE dMMR/MSI-H experimentaron EA graves. La frecuencia de estos fue aproximadamente un 4% superior en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel en comparación con el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel.

Respecto a los EA relacionados con el sistema inmunitario, en la población global, se observaron EA relacionados con el sistema inmunitario de grado  $\geq 3$  en el 16,6% de las pacientes en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y en el 6,1% de las pacientes en el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel. En la población CE dMMR/MSI-H, se observaron EA relacionados con el sistema inmunitario de grado  $\geq 3$  en el 19,2% de las pacientes en el brazo de dostarlimab y en el 0% de las pacientes del brazo placebo. Respecto a los EA relacionados con la perfusión, en la población global, se notificaron EA relacionados con la perfusión en el 18,3% de las pacientes del brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y en el 19,9% de las pacientes del brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel. En la población CE dMMR/MSI-H, se registraron EA relacionados con la perfusión en el 23,1% de las pacientes del brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y en el 20% en el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel. Respecto a la incidencia de posibles eventos de toxicidad hepática, resaltar que, en general, se produjo menor toxicidad hepática en la población dMMR, en comparación con la global. Los eventos potenciales de toxicidad hepática fueron significativamente más altos en el brazo de tratamiento con dostarlimab más carboplatino-paclitaxel, y en concreto en las pacientes de la población global. Sin embargo, ninguno de estos eventos se consideró clínicamente relevante.

En conclusión, la parte I del estudio *RUBY*, es una comparación entre el tratamiento con dostarlimab junto carboplatino y paclitaxel, con el tratamiento estándar hasta el momento, carboplatino-paclitaxel, como primera línea en el tratamiento de CE de nuevo diagnóstico o en recaída. Este estudio se dirigió a pacientes con CE de nuevo diagnóstico o en recaída y que son candidatas para recibir terapia sistémica. El TAC solicitó la indicación en un subconjunto de pacientes de esta población global, la población dMMR/MSI-H, debido al beneficio observado en esta población y a la espera de obtener datos maduros de SG en la población global. Actualmente, tras publicarse los datos maduros y finales de SG en base al análisis intermedio 2, el TAC ha solicitado la extensión de la indicación de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel en la población global.

Tras los resultados del ensayo GOG-209 (ensayo de fase III, aleatorizado, sin inferioridad y abierto), carboplatino más paclitaxel se consideró el tratamiento de primera línea para el CE avanzada o recurrente. Las pacientes fueron tratadas con doxorubicina 45 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> (día 1), seguido de paclitaxel 160 mg/m<sup>2</sup> (día 2) con factor estimulante de colonias de granulocitos o paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino a AUC 6 mg/ml (día 1) cada 21 días durante siete ciclos. El criterio principal de valoración fue la SG. Se demostró la no inferioridad de carboplatino-paclitaxel frente a paclitaxel-doxorubicina-cisplatino, tanto para la SG (mediana de 37 frente a 41 meses, respectivamente; HR: 1,002; IC del 90%: 0,9; 1,12) y la SLP (mediana de 13 frente a 14 meses; HR: 1,032; IC del 90%: 0,93; 1,15). Se notificó fiebre neutropénica en el 7% de las pacientes que recibieron paclitaxel-doxorubicina-cisplatino y en el 6% de los que recibieron carboplatino-paclitaxel, neuropatía sensitiva de grado  $> 2$  en el 26% de las pacientes que recibieron paclitaxel-doxorubicina-cisplatino y en el 20% que recibieron carboplatino-paclitaxel ( $p = 0,40$ ). Se notificaron trombocitopenia de grado  $\geq 3$  (23% en triple terapia frente a 12% en carboplatino-paclitaxel), vómitos (7% frente a 4%), diarrea (6% frente a 2%) y efectos tóxicos metabólicos (14% frente a 8%). Debido a estos resultados de aumento de toxicidad, la triple terapia no se incluyó como terapia estándar (18).

Las progestinas se han aplicado como tratamiento sistémico para el tratamiento de CE en etapa avanzada o recurrente para pacientes seleccionadas (con histología endometriode de bajo grado, expresión positiva de receptores hormonales y progresión lenta de la enfermedad), aunque existe evidencia limitada sobre la predicción de respuesta con biomarcadores y toxicidad. Se realizó un estudio con el objetivo de revisar sistemáticamente la eficacia y toxicidad de la terapia con progestinas en etapa avanzada y CE recurrente e investigar el valor de los biomarcadores predictivos. La respuesta a la terapia hormonal puede predecirse por la presencia de RE y PgR en las células tumorales. Un número limitado de estudios ha evaluado la respuesta a la terapia con progestinas estratificada por estado de PR, pero las tasas de respuesta varían sustancialmente y, por lo tanto, las implicaciones para la práctica clínica no están claras. Se incluyeron veintiséis estudios (1639 pacientes). La TRO del tratamiento con progestinas fue del 30% (IC del 95%: 25 a 36), la tasa de beneficio clínico fue del 52% (IC del 95%: 42 a 61). En el CE con PR positivo, la TRO fue del 55%, en comparación

con el 12% en la enfermedad con PR negativo (diferencia de riesgo del 43%, IC del 95%: 15 a 71). Se produjo toxicidad grave en el 6,5%. No está claro el papel de la expresión de PR en relación con la SLP y la SG. Por tanto, la terapia con progestinas puede ser una opción de tratamiento viable en pacientes con CE en estadio avanzado y recurrente con baja toxicidad y alta TRO en la enfermedad PR positiva (19).

El reciente estudio *ENGOT-en9/LEAP-001* es un ensayo en fase III, aleatorizado, abierto, controlado en el que se evalúa pembrolizumab en combinación con lenvatinib en comparación con quimioterapia doble con platino (paclitaxel y carboplatino). En este se estudia la superioridad de la combinación de pembrolizumab más lenvatinib frente a la quimioterapia estándar con paclitaxel y carboplatino en el entorno de primera línea con respecto a SLP y SG en pacientes con CE tanto de tipo dMMR-MSI-H, como pacientes con CE sin deficiencias del sistema de reparación de errores de emparejamiento de AND. Las pacientes fueron asignadas al azar en una proporción de 1:1 para recibir 200 mg de pembrolizumab por vía intravenosa una vez cada 3 semanas en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral al día o paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en combinación con carboplatino a AUC 6 mg/mL/min por vía intravenosa cada 3 semanas. Por el momento no se disponen de los resultados del estudio (20).

La FDA, en junio de 2024, dio su aprobación al tratamiento con pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel, seguido de pembrolizumab como agente único, para pacientes adultos con carcinoma endometrial primario avanzado o recurrente independiente del estado MMR. Se evaluó en el ensayo *KEYNOTE-868/NRG-GY018 (NCT03914612)*, que consistió en un estudio en fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que inscribió a 816 pacientes con CE avanzado o recurrente. La administración de pembrolizumab o placebo se planificó en 6 ciclos cada 3 semanas, seguidos de hasta 14 ciclos de mantenimiento cada 6 semanas. Las pacientes se estratificaron en dos cohortes según si tenían enfermedad con dMMR o con pMMR. Las pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab o placebo administrados por vía intravenosa en una infusión de 30 minutos cada 3 semanas en combinación con quimioterapia, seguidos de 400 mg de pembrolizumab o placebo de mantenimiento, administrados por vía intravenosa en una infusión de 30 minutos cada 6 semanas. Este medicamento, actualmente, no cuenta con autorización por parte de la EMA (21).

Varios metaanálisis han investigado la superioridad de la adición de inhibidores PD-1 a la quimioterapia convencional, para el tratamiento en primera línea de CE avanzado o recurrente. Existe un metaanálisis (22) también el cual se estudió la incorporación de inmunoterapia al tratamiento de primera línea del CE avanzado y metastásico. Se realizó una revisión y metaanálisis de ensayos de fase III que investigan el papel de la inmunoterapia en el entorno de primera línea para el CE avanzado o recurrente. Estos ensayos fueron el estudio *RUBY, NRG-GY018 (NCT03914612)*, *AtTEnd/ENGOT-en7 (NCT03603184)*, y *DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 (NCT04269200)*. Estos estudios comparan, respectivamente, la eficacia y seguridad de dostarlimab, pembrolizumab, atezolizumab y durvalumab, junto con quimioterapia, con placebo y quimioterapia. Los datos agrupados de 2.320 pacientes corroboraron que la adopción de la quimioterapia junto con la inmunoterapia, proporciona una mejora significativa en la SLP en comparación con la quimioterapia únicamente (HR 0,70; IC 95%: 0,62-0,79) en todos los grupos de pacientes. Los beneficios de SLP son más pronunciados en los tumores dMMR/MSI-H (n = 563; HR 0,33; IC 95%: 0,23-0,43). Este beneficio, aunque menos robusto, persiste en la población pMMR (n = 1 757; HR 0,74; IC 95%: 0,60-0,91). Los datos agrupados indican además que la quimioterapia más inmunoterapia mejora la SG en comparación con quimioterapia en todas las pacientes (HR 0,75; IC 95%: 0,63-0,89). Sin embargo, la madurez general de los datos de SG sigue siendo baja.

Actualmente se encuentran en marcha dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados, uno con pembrolizumab en monoterapia (*KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15*) y otro con dostarlimab en monoterapia (*ENGOT-en13/GINECO/DOMENICA*) frente a la quimioterapia estándar (doble con platino, estándar de tratamiento actual) en primera línea del CE dMMR/MSI-H recurrente o metastásico.

En conclusión, dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la SLP evaluada por el investigador y una mejora clínicamente significativa en la SG en el tratamiento de pacientes con CE dMMR/MSI-H primario avanzado o recidivante y que son candidatas para terapia sistémica. El perfil de seguridad parece estar en línea con lo que se conoce para dostarlimab, excepto por la toxicidad añadida de la quimioterapia (13, 15). En la parte 1 del estudio *RUBY* se demostró el perfil de seguridad de dostarlimab en combinación con quimioterapia es comparable al de los fármacos de forma individual. Los EA relacionados con el sistema inmunitario se identificaron como un problema de seguridad en el momento de la autorización de comercialización inicial y se han puesto en marcha las actividades pertinentes para minimizar los riesgos.

Como ya se ha comentado, dostarlimab se encuentra autorizado en monoterapia 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. Actualmente, no se puede determinar si sería más beneficioso administrar dostarlimab en primera línea, o administrarlo una vez el paciente ha progresado con quimioterapia basada en platino, ya que el ensayo pivotal *RUBY* está incorrectamente diseñado para resolver esta pregunta. Para esto, tendría que añadir información sobre la terapia post-progresión que recibieron las pacientes que progresaron en el ensayo.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 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 estándar, se aplicaría el formulario 2b para tratamientos que no es probable que sean curativos con la SLP como criterio de valoración primario. En la escala de beneficio clínico de ESMO los resultados obtienen una puntuación de "4". Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico (23).

## Conclusión

Dostarlimab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) y que son candidatas a terapia sistémica.

El estudio *RUBY* consistió en un ensayo de fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. De los 494 pacientes que se sometieron a aleatorización en este estudio, 118 (23,9%) tenían tumores con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) e inestabilidad de microsatélites (MSI-H). En la población dMMR-MSI-H, para la que se ha obtenido la autorización de la indicación, la SLP a los 24 meses fue del 61,4% (IC del 95%: 46,3; 73,4) en el brazo de dostarlimab y del 15,7% (IC del 95%: 7,2; 27,0) en el brazo de placebo (HR, 0,28; IC del 95%: 0,16; 0,50;  $p < 0,001$ ). En esta misma población para la SG (análisis de subgrupos preespecificado), se obtuvo un HR de 0,32 (IC del 95%: 0,17-0,63; valor  $p$  nominal=0,0002) con una mediana de SG no alcanzada en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel y de 31,4 meses para el brazo de placebo más carboplatino-paclitaxel. Los EA notificados con mayor frecuencia en el brazo de dostarlimab más carboplatino-paclitaxel de la población CE tipo dMMR/MSI-H, fueron náuseas, diarrea, alopecia, fatiga, neuropatía periférica y artralgia, mientras que en el brazo placebo más carboplatino-paclitaxel fueron fatiga, alopecia, náuseas, artralgia, anemia y neuropatía periférica. Estos datos están en consonancia con los resultados para la población global.

Se puede considerar la combinación carboplatino-paclitaxel, un comparador adecuado con respecto al tratamiento con dostarlimab, en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con CE avanzado o recurrente dMMR/MSI-H, y el ensayo *RUBY* una comparación directa entre estos tratamientos. En base a los datos obtenidos, el tratamiento de dostarlimab junto con carboplatino-paclitaxel, proporciona un beneficio clínicamente significativo frente al tratamiento estándar de carboplatino-paclitaxel, para esta indicación, por lo que se considera una opción preferente frente a la combinación de quimioterapia formada por carboplatino y paclitaxel.

## Grupo de expertos

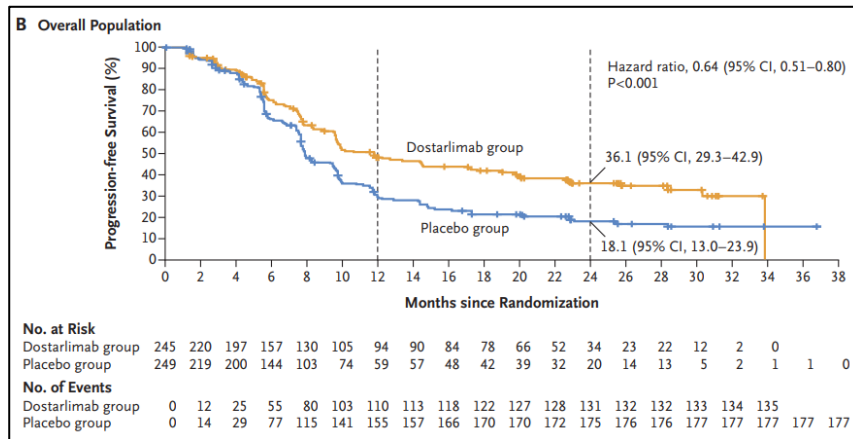
### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

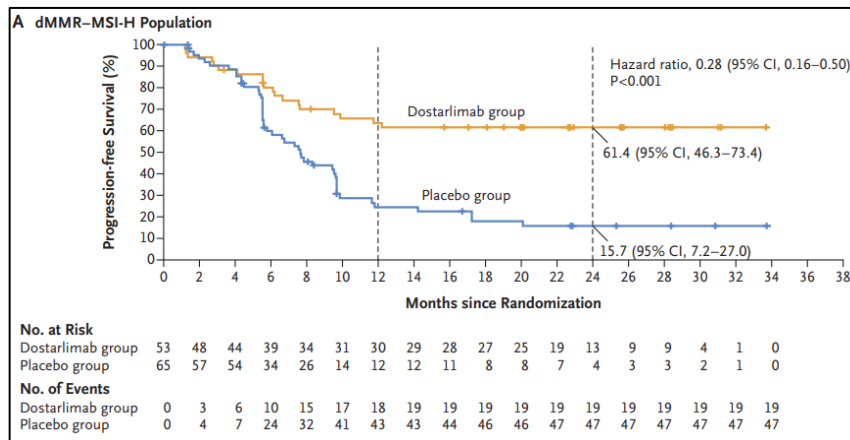
La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología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

## Anexo

**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión – RECIST v.1.1 mediante evaluación del investigador (análisis primario) (población dMMR/MSI-H, conjunto de análisis ITT)



**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión – RECIST v.1.1 mediante evaluación del investigador (análisis primario) (población general, conjunto de análisis ITT)



**Figura 3.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión – RECIST v.1.1 mediante evaluación del investigador (análisis primario) (población dMMR/MSI-H)

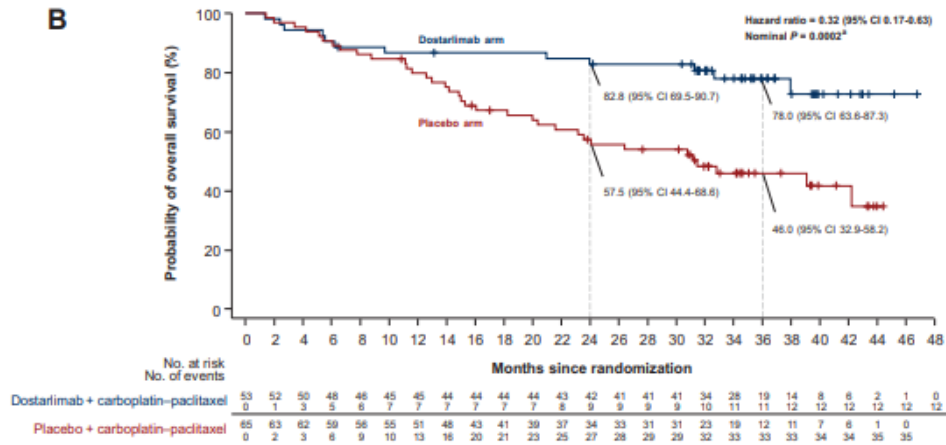
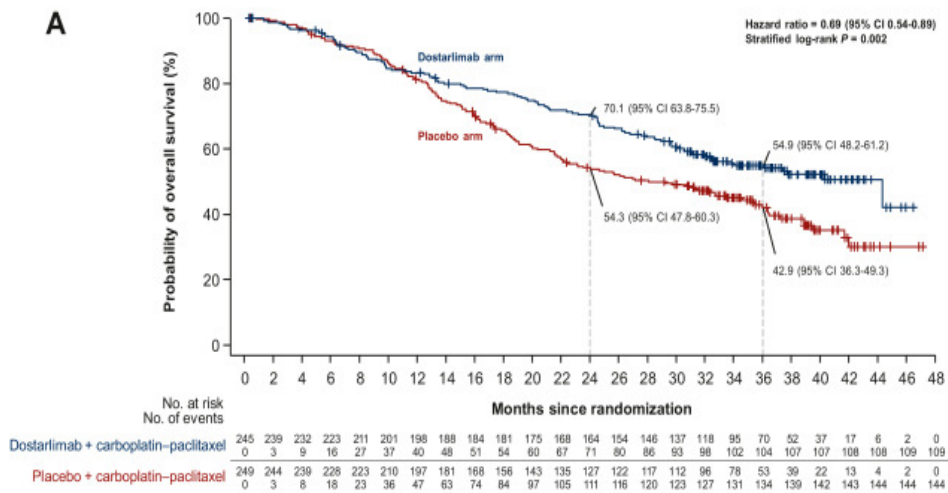


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (análisis primario) (población global)





**Tabla 1.** Análisis de Kaplan-Meier, población CE tipo dMMR/MSI-H y población general, conjunto de análisis ITT.

Variable (s)	Población dMMR/MSI-H		Población total	
	Dostarlimab + carboplatino/paclitaxel (n = 53)	Placebo + carboplatino/paclitaxel (n = 65)	Dostarlimab + carboplatino/paclitaxel (n = 245)	Placebo + carboplatino/paclitaxel (n = 249)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP), n (%) <sup>1</sup></b>				
Eventos observados	19 (35,8%)	47 (72,3%)	135 (55,1%)	177 (71,1%)
Progresión de la enfermedad	16 (30,2%)	44 (67,7%)	125 (51,0)	169 (67,9%)
Muertes	3 (5,7%)	3 (4,6%)	10 (4,1%)	8 (3,2%)
Sujetos sin evento (censurados)	34 (64,2%)	18 (27,7%)	110 (44,9%)	72 (28,9%)
Tasa de SLP (meses) cuartiles (IC 95%), 50%	NR (11,8, NR)	7,7 (5,6, 9,7)	11,8 (9,6, 17,1)	7,9 (7,6, 9,5)
Tasa de SLP (IC 95%) 24 meses	61,4% (46,3%, 73,4%)	15,7% (7,2%, 27,0%)	36,1% (29,3%, 42,9%)	18,1% (13,0%, 23,9%)
Hazard ratio (IC 95%)	0,28 (0,162, 0,495)		0,64 (0,507, 0,800)	
Valor de p unilateral basado en la prueba long-rank estratificada	<0,0001		<0,0001	
<b>Supervivencia global (SG), n (%)</b>				
Tasa de SG (meses) cuartiles (IC 95%) 50%	NR	31,4	44,6	28,2
Tasa de meses (IC del 90%) 24 meses	82,8% (65,5%, 90,7%)	57,5% (44,4%, 68,6%)	70,1% (63,8%, 75,5%)	54,3% (47,8%, 60,32%)
Hazard ratio (IC 95%)	0,32 (0,17-0,63)		0,69 (0,54-0,89)	
Valor de p unilateral basado en la prueba log-rank estratificada	0,002		0,0020	

1. RECIST v1.1 mediante la evaluación del investigador.

**Tabla A1.** Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Dostarlimab + carboplatino/paclitaxel	Carboplatino/paclitaxel
<b>Presentación</b>	JEMPERLI 500 mg concentrado para solución para perfusión	Carboplatino Teva 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión Paclitaxel Teva 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG
<b>Posología</b>	500 mg de dostarlimab cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguido de 1 000 mg de dostarlimab en monoterapia cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta duración de 3 años.	carboplatino 5 mg/ml/min y paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas durante 6 ciclos seguidos
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	En combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) y que son candidatas a terapia sistémica	
<b>Efectos adversos</b>	Erupción (22,8 %), erupción maculopapular (14,1 %), hipotiroidismo (14,1 %), alanina aminotransferasa elevada (12,9 %), aspartato aminotransferasa elevada (12,0 %), pirexia (12,0 %) y piel seca (10,4 %).	<b>Carboplatino:</b> Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia, Vómitos, náuseas, dolor abdominal, aclaramiento renal de creatinina disminuido, aumento de urea en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre <b>Palictaxel:</b> Infección, mielosupresión, neutropenia grave, anemia, neutropenia, hemorragia, hipersensibilidad, anorexia, neuropatía, hipotensión, diarrea, vómitos náuseas, alopecia, artralgia, mialgia, anestesia, dolor edema periférico.
<b>Utilización de recursos</b>	Administración intravenosa.	Administración intravenosa.

## Referencias

1. Sociedad española de oncología médica (SEOM) (2024). Las cifras del cáncer en España 2024. Recuperado de [https://seom.org/images/Informe\\_Cifras\\_Cancer\\_2024](https://seom.org/images/Informe_Cifras_Cancer_2024).
2. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Sep;33(9):860-877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35690222.
3. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2023. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). ISBN: 978-84-09-40276-6. DEPOSITO LEGAL: m-18341-2022.
4. Sánchez Lorenzo L. Cáncer de endometrio-útero. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-elcancer/endometrio?start=1>.
5. 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.
6. MSD Manual. (n.d.). Endometrial cancer. MSD Manual Professional Edition. Retrieved June 4, 2024, from <https://www.msmanual.com/professional/gynecology-and-obstetrics/gynecologic-tumors/endometrial-cancer>.
7. 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 Nov 20;25(33):5158-64. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8597. Epub 2007 Oct 9. PMID: 17925543.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Basil JB, Goodfellow PJ, Rader JS et al. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1758–1764.
12. Koskas M, Amant F, Mirza MR, et al. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(suppl 1):45- 60.
13. Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, Esteban C, Gaba L, Gómez C, Fidalgo JAP, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol*. 2022 Apr;24(4):625-634. doi: 10.1007/s12094-022-02799-7. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35312947; PMCID: PMC8986694.
14. European Public Assessment Report de Jemperli®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report>.
15. Ficha técnica de Jemperli®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211538001/FT\\_1211538001](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211538001/FT_1211538001).
16. Powel M.A. et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Ann Oncol*. 2024;35(8):728-738.
17. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.
18. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3841-3850. doi: 10.1200/JCO.20.01076. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33078978; PMCID: PMC7676887.
19. van Weelden WJ, Birkendahl PB, Lalisang RI, Int'Hout J, Kruitwagen RFFM, Romano A, et al. The effect of progestin therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2023 Jan; 130(2):143-152. doi: 10.1111/1471-0528.17331. Epub 2022 Nov 13. PMID: 36264251; PMCID: PMC10100186.
20. Marth C, Tarnawski R, Tyulyandina A, Pignata S, Gilbert L, Kaen D, et al. Estudio de fase 3, aleatorizado y sin anonimato de pembrolizumab más lenvatinib versus quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de endometrio avanzado o recidivante: ENGOT-EN9/LEAP-001. *Int J Cáncer de ginecología*. enero de 2022; 32(1):93-100. doi: 10.1136/ijgc-2021-003017. Epub 19 de noviembre de 2021. PMID: 34799418; PMCID: PMC8762038.



21. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972022; PMCID: PMC10351614.
22. de Moraes FCA, Pasqualotto E, Lopes LM, Cavalcanti Souza ME, de Oliveira Rodrigues ALS, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors plus carboplatin and paclitaxel compared with carboplatin and paclitaxel in primary advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cancer*. 2023 Nov 29;23(1):1166. doi: 10.1186/s12885-023-11654-z. PMID: 38031003; PMCID: PMC10688003.
23. ESMO Scorecards. Disponible en: [ESMO-MCBS for Solid Tumours | ESMO](#).