

1. **TÍTULO: Informe de evaluación SEOM de Jemperli (dostarlimab) en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento del cáncer de endometrio dMMR/MSI-H avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída**
2. **RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**

JEMPERLI (dostarlimab) está indicado 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.

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 1000 mg de dostarlimab en monoterapia cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

El 31 de Julio de 2023, la FDA, aprobó dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de dostarlimab en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con dMMR (según lo determinado por una prueba diagnóstica aprobada por la FDA) o con MSI-H.

El 7 de diciembre de 2023 se emitió la Decisión de la Comisión Europea (EMA) por la que se concedió la autorización de comercialización de dostarlimab 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.

Puntuación Escala ESMO Magnitud de Beneficio Clínico: 4 – Beneficio sustancial

### 3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Julio 2024

### 4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio se encuentra en el revestimiento interno del útero, conocido como endometrio. El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más común en los países desarrollados, con aproximadamente 417000 nuevos casos notificados cada año en todo el mundo, y se espera que las tasas de incidencia aumenten casi un 40 % entre

2020 y 20401. En Europa, se estima que se diagnosticará a aproximadamente 121000 personas con cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente cada año. Aproximadamente entre el 15% y el 20% de las pacientes con cáncer de endometrio serán diagnosticadas con enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico<sup>2</sup>.

En España, según las últimas cifras publicadas por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el cáncer uterino es el 4ª tumor más frecuente en mujeres en España (por debajo de los tumores de mama, colon/recto y pulmón), con una incidencia estimada para 2024 de 7.305 nuevos casos<sup>3</sup>. En cuanto a la mortalidad, según cifras del mismo informe, se notificaron 1.719 fallecimientos por tumores malignos de cuerpo uterino en el año 2022.

Se estima que la prevalencia total del cáncer de cuerpo uterino en España para el año 2020 es de 83.099 mujeres. Además, la prevalencia a los 5 años en nuestro país para el 2020 es de 26.748 mujeres<sup>3</sup>.

Los tumores con reparación deficiente de errores de emparejamiento (dMMR) e inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) representan del 25 al 30% de los cánceres de endometrio<sup>4,5</sup>. El aumento de la expresión del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y sus ligandos (PD-L1 y PD-L2) y la alta carga mutacional tumoral asociada con los tumores dMMR-MSI-H los hacen potencialmente susceptibles a las terapias anti-PD-1 y anti-PD-L1<sup>6,7</sup>.

El cáncer de endometrio avanzado o recurrente sigue siendo incurable. El tratamiento estándar de primera línea para el cáncer de endometrio avanzado o recurrente es la combinación de carboplatino y paclitaxel, que ha demostrado ser más efectiva que otros esquemas de quimioterapia<sup>1,2</sup>. Sin embargo, los resultados a largo plazo son desalentadores para las pacientes tratadas con carboplatino-paclitaxel, especialmente en aquellas con histologías de alto riesgo, enfermedad medible tras la cirugía, o que no son candidatas a cirugía, con una mediana de supervivencia global (SG) de menos de tres años. Las pacientes con cáncer de endometrio que recaen después de un diagnóstico en etapas iniciales (estadios I o II) tienen un pronóstico similar a aquellas diagnosticadas en etapas avanzadas, particularmente si la recaída ocurre fuera de la pelvis; por lo tanto, hay una necesidad médica insatisfecha para estas pacientes. La hormonoterapia también es una opción para pacientes seleccionadas (con histología endometrioide de bajo grado, expresión positiva de receptores hormonales y progresión lenta de la enfermedad)<sup>1,2</sup>.

En la segunda línea de tratamiento (tras progresar con platino), no había una opción estándar, evidenciando una necesidad médica no cubierta hasta la llegada de la inmunoterapia. En esta segunda línea, se solía utilizar monoquimioterapia, con opciones como retratamiento con platino (en recaídas tardías), paclitaxel semanal y doxorubicina<sup>8</sup>. Las tasas de respuesta objetiva (ORR) a estos tratamientos son bajas, por debajo del 15%, con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 3 a 6 meses y una mediana de SG inferior a un año<sup>9</sup>. Además, estos agentes no están específicamente aprobados para el cáncer de endometrio, utilizándose fuera de las indicaciones autorizadas. El tratamiento con antiPD-1 ha revolucionado el manejo del cáncer de endometrio dMMR/MSI-H tras progresión con platino, ya que la inmunoterapia en monoterapia, especialmente con dostarlimab, ha mostrado respuestas profundas y sostenidas en estas pacientes<sup>10</sup>.

Debido a esta necesidad médica no cubierta, dostarlimab (un inhibidor activo del punto de control inmunológico dirigido al receptor PD-1) fue la primera inmunoterapia aprobada por la EMA (abril de 2021) para pacientes con cáncer de endometrio dMMR/MSI-H en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento con platino, basándose en los resultados del estudio GARNET<sup>10</sup>. La eficacia de dostarlimab en monoterapia se evaluó en 143 pacientes con cáncer de endometrio dMMR/MSI-H, obteniendo una ORR del 45,5% y una mediana de duración de la respuesta (DOR) aún no alcanzada<sup>10</sup>.

El 17 de junio de 2024 la FDA aprobó 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. La eficacia se evaluó en KEYNOTE-868/NRG-GY018 (NCT03914612), un ensayo fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que inscribió a 810 pacientes con carcinoma de endometrio avanzado o recurrente.

## 5. EFICACIA

El estudio RUBY es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en pacientes con cáncer de endometrio avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída<sup>11</sup>. Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) para recibir dostarlimab 500 mg en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguidos de 1 000 mg de dostarlimab cada 6 semanas o placebo más carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas durante 6 ciclos seguido de placebo cada 6 semanas. El tratamiento continuó durante un máximo de 3 años o hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o decisión del investigador. La aleatorización se estratificó según el estado de MMR/MSI, la radioterapia pélvica externa previa y el estado de la enfermedad (recaída/ estadio III o IV de nuevo diagnóstico)<sup>11</sup>.

Los criterios principales de elegibilidad para el estudio fueron enfermedad en estadio III o IV de nuevo diagnóstico o pacientes en primera recaída con un bajo potencial de curación mediante radioterapia o cirugía solas o en combinación. Las pacientes tenían que cumplir al menos 1 de los siguientes criterios<sup>11</sup>:

- Estadio IIIA-IIIC1 de nuevo diagnóstico con presencia de enfermedad evaluable o medible por criterios RECIST v1.1.
- Estadio IIIC1 de nuevo diagnóstico con histología de carcinosarcoma, células claras, serosas o mixtas, independientemente de la presencia de enfermedad evaluable o medible.
- Estadio IIIC2-IV de nuevo diagnóstico independientemente de la presencia de enfermedad evaluable o medible.
- Primera recaída de la enfermedad y que no haber recibido tratamiento anticanceroso previo
- Que hubieran recibido tratamiento anticanceroso sistémico previo neo/adyuvante y presentar una recaída o enfermedad progresiva  $\geq 6$  meses después de finalizar el tratamiento.

Los objetivos primarios del estudio RUBY fueron<sup>11</sup>:

- La SLP evaluada por el investigador según los criterios RECIST v1.1 en pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con dMMR/MSI-H y en todos los pacientes (población total por intención de tratar, ITT, por sus siglas en inglés) con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída.
- La SG en la población total (ITT).

Adicionalmente, se contempló un análisis pre-especificado por subgrupos para estos objetivos primarios<sup>11</sup>:

- SLP en población con reparación correcta de los errores de emparejamiento (MMRp)/estabilidad de microsatélites (MSS)
- SG en población dMMR/MSI-H
- SG en población MMRp/MSS

Dentro de los objetivos secundarios del estudio se incluyó la evaluación de la SLP por revisión centralizada independiente con enmascaramiento (BICR), la ORR, la tasa de control de la enfermedad (DCR), la DOR, la SLP2 y la calidad de vida<sup>11</sup>.

Las principales características de la población incluida en el estudio RUBY se muestran en la Tabla 1. En el estudio se incluyeron un total de 494 pacientes (de las cuales 118 fueron dMMR/MSI-H; 53 en el brazo de dostarlimab + CP y 65 en el brazo placebo + CP). Específicamente en la población dMMR/MSI-H, las características basales de las pacientes tratadas en el brazo de dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel fueron las siguientes: mediana de edad de 61 años (con un 43% de las pacientes que tenían 65 años o más); 83% de raza blanca, 8% de raza negra, 4% de raza asiática; EF ECOG 0 (54%) o 1 (46%); estadio III de nuevo diagnóstico 19%, estadio IV de nuevo diagnóstico 30%, CE en recaída 51%; carcinoma endometriode 83%, carcinoma mixto 4%, carcinosarcoma 8%, carcinoma seroso 2%, otros 4%; radioterapia pélvica externa previa (15%). No se observaron diferencias substanciales entre ambos brazos de tratamiento en las características clínicas y demográficas de las pacientes incluidas.

**Tabla 1. Principales características de la población incluida en el estudio RUBY<sup>11</sup> (extraída de *Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. N Engl J Med. 2023; 388:2145-2158*)**

Characteristic	dMMR–MSI-H Population		Overall Population	
	Dostarlimab (N=53)	Placebo (N=65)	Dostarlimab (N=245)	Placebo (N=249)
<b>Age</b>				
Median (range) — yr	61 (45–81)	66 (39–85)	64 (41–81)	65 (28–85)
≥65 Yr — no. (%)	23 (43)	35 (54)	118 (48.2)	135 (54.2)
<b>Race or ethnic group — no. (%)†</b>				
White	44 (83)	56 (86)	189 (77.1)	191 (76.7)
Black	4 (8)	6 (9)	28 (11.4)	31 (12.4)
Asian	2 (4)	0	7 (2.9)	8 (3.2)
American Indian or Alaska Native	0	1 (2)	1 (0.4)	1 (0.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (2)	0	1 (0.4)	0
Unknown or not reported	2 (4)	2 (3)	19 (7.8)	18 (7.2)
<b>ECOG performance category — no./total no. (%)‡</b>				
0	28/52 (54)	39/65 (60)	145/241 (60.2)	160/246 (65.0)
1	24/52 (46)	26/65 (40)	96/241 (39.8)	86/246 (35.0)
<b>FIGO stage at diagnosis — no. (%)§</b>				
I	18 (34)	22 (34)	65 (26.5)	71 (28.5)
II	3 (6)	5 (8)	13 (5.3)	13 (5.2)
III	14 (26)	20 (31)	75 (30.6)	65 (26.1)
IV	14 (26)	15 (23)	72 (29.4)	84 (33.7)
Unknown	4 (8)	3 (5)	20 (8.2)	16 (6.4)
<b>Disease status — no. (%)</b>				
Primary stage III	10 (19)	14 (22)	45 (18.4)	47 (18.9)
Primary stage IV	16 (30)	19 (29)	83 (33.9)	83 (33.3)
Recurrent	27 (51)	32 (49)	117 (47.8)	119 (47.8)
<b>Median BMI (range)¶</b>				
	30.6 (20.1–54.4)	35.5 (17.9–58.1)	30.8 (17.6–60.6)	32.8 (17.7–68.0)
<b>Histologic type — no. (%)</b>				
Carcinosarcoma	4 (8)	1 (2)	25 (10.2)	19 (7.6)
Endometrioid	44 (83)	56 (86)	134 (54.7)	136 (54.6)
Mixed carcinoma ≥10% of carcinosarcoma, clear-cell, or serous histologic type	2 (4)	4 (6)	10 (4.1)	9 (3.6)
Serous adenocarcinoma	1 (2)	1 (2)	50 (20.4)	52 (20.9)
Clear-cell adenocarcinoma	0	0	8 (3.3)	9 (3.6)
Mucinous adenocarcinoma	0	0	0	1 (0.4)
Undifferentiated carcinoma	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)
Other	2 (4)	3 (5)	17 (6.9)	21 (8.4)
<b>MMR–MSI status — no. (%)</b>				
dMMR–MSI-H	53 (100)	65 (100)	53 (21.6)	65 (26.1)
pMMR–MSS	0	0	192 (78.4)	184 (73.9)

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.

En el análisis intermedio 1 del estudio RUBY, el tratamiento con dostarlimab + CP demostró un beneficio en SLP estadísticamente significativo y clínicamente relevante tanto en la población dMMR/MSI-H como en la población total del estudio (objetivo primario del estudio). En el análisis intermedio 2, el tratamiento con dostarlimab + CP ha demostrado un beneficio en supervivencia global estadísticamente significativo y clínicamente relevante en la población total del estudio (objetivo primario del estudio)<sup>12</sup>.

### **Supervivencia libre de progresión (SLP)**

Los resultados en SLP en las pacientes dMMR/MSI-H, objetivo principal del estudio RUBY Parte 1, mostraron un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante. Con una mediana de seguimiento de más de 2 años (24,8 meses), el tratamiento con dostarlimab en combinación con CP para la población dMMR/MSI-H se asoció con una probabilidad de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 72% (HR=0,28; intervalo de confianza (IC) 95% 0,16-0,50;  $p < 0,001$ )<sup>33</sup>. Con este seguimiento, la mediana de SLP en el brazo de dostarlimab + CP no se ha alcanzado, mientras que es de 7,7 meses en el brazo placebo + CP<sup>11,13</sup>. En la población total (ITT), la probabilidad de SLP a los 24 meses fue del 36,1% (IC 95%, 29,3-42,9) en el brazo de dostarlimab + CP y del 18,1% (IC 95%, 13,0-23,9) en el brazo de placebo + CP (HR 0,64, IC 95% 0,51-0,80,  $P < 0,001$ )<sup>11</sup>.

### **Supervivencia global (SG)**

La combinación de dostarlimab con CP ha demostrado un beneficio sustancial en SG en la población dMMR/MSI-H<sup>12</sup>. En un análisis de subgrupos pre-especificado, se observó una probabilidad de reducción del riesgo de muerte del 68% (HR 0,32; IC 95% 0,17–0,63) con una mediana de seguimiento de más de 3 años (36,6 meses). Con este seguimiento, la mediana de SG en el brazo de dostarlimab + CP no se ha alcanzado mientras que es de 31,4 meses en el brazo de placebo + CP. Destacar que este beneficio en SG se ha conseguido a pesar de que el 41,5% de las pacientes del brazo de placebo + CP habían recibido a la progresión un tratamiento posterior basado en inmunoterapia<sup>12</sup>.

Los resultados maduros de supervivencia global se han reportado en el segundo análisis intermedio. En este análisis, con una mediana de seguimiento de 37,2 meses, el estudio RUBY Parte 1 alcanza significancia estadística en la SG en la población ITT, el otro objetivo primario del estudio. Con un 51% de madurez de los datos, el tratamiento con dostarlimab + CP reduce la probabilidad de muerte en un 31% frente al tratamiento con placebo + CP (HR=0,69; IC 95% 0,54-0,89;  $P = 0,0020$ ) en la población total del estudio. El riesgo de muerte es menor en la población dMMR/MSI-H (HR=0,32; IC 95% 0,17-0,63;  $P$  nominal=0,0493) y en la población MMRp/MSS se observa también una tendencia favorable al brazo de dostarlimab + CP (HR=0,79; IC 95% 0,60-1,04;  $P$  nominal=0,0493)<sup>12</sup>.

### **Supervivencia libre de progresión 2**

En términos de SLP2 (objetivo secundario del estudio), considerado por las agencias regulatorias como un subrogado de la SG, con un seguimiento de más de 3 años (36,6 meses), el tratamiento con dostarlimab + CP se asoció con una probabilidad de reducción del riesgo de la segunda progresión o muerte del 67% (HR 0,33; IC 95% 0,18-0,63). Con

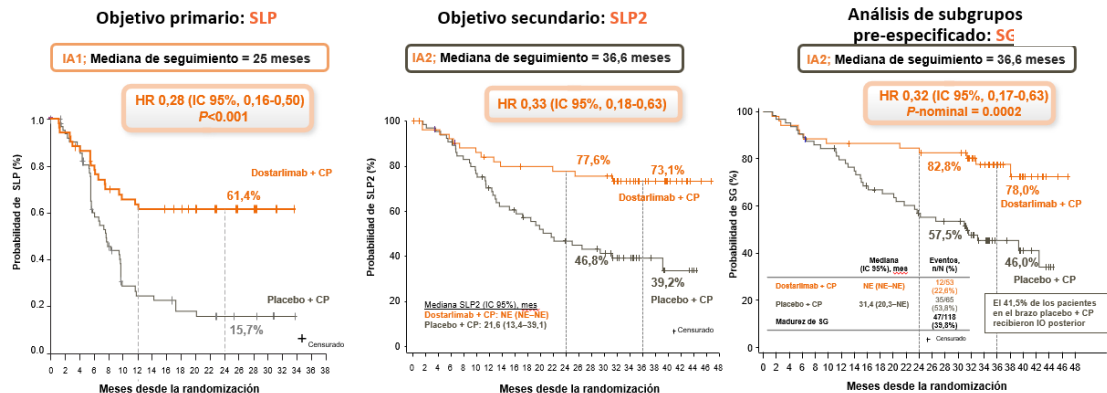
este seguimiento, la mediana de SLP2 no se ha alcanzado en el brazo de dostarlimab + CP mientras que es de 21,6 meses en el brazo de placebo + CP<sup>12</sup>.

El tiempo entre la primera y la segunda progresión (SLP2-SLP1) permite examinar el efecto de dostarlimab + CP sobre la terapia posterior. El análisis post hoc en la población dMMR/MSI-H reveló una mayor SLP2-SLP1 en el brazo tratado con dostarlimab + CP que en el brazo con placebo + CP a pesar de que más de un tercio de las pacientes del brazo placebo + CP habían recibido un tratamiento con inmunoterapia a la progresión. Esto sugiere que aquellos pacientes que reciben dostarlimab podrían seguir beneficiándose del tratamiento posterior tras la progresión de la enfermedad (no impacto negativo sobre las terapias subsiguientes)<sup>14</sup>.

### Respuesta objetiva y duración de respuesta

Adicionalmente, el tratamiento con dostarlimab + CP también es superior al tratamiento estándar con placebo + CP en términos de ORR: 77,6% en el brazo dostarlimab + CP vs un 69% en el brazo de placebo + CP (con una mayor tasa de respuestas completas de la enfermedad a favor del brazo de dostarlimab + CP, 30,6% vs 20,7%)<sup>14</sup>. Además de esta mayor ORR obtenida con dostarlimab + CP, las respuestas son más duraderas. La mediana de DOR, no se ha alcanzado en el brazo de dostarlimab + CP mientras que es de 5,4 meses en el brazo de placebo + CP y la probabilidad de mantener la respuesta a los 2 años es 4 veces superior con dostarlimab + CP que con placebo + CP (62,1% vs 13,2%)<sup>11</sup>.

**Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para los distintos objetivos de eficacia en la población dMMR/MSI-H dentro del estudio RUBY<sup>11,12</sup>.**



## 6. SEGURIDAD

En el estudio RUBY Parte 1 se demostró que el perfil de seguridad de dostarlimab en combinación con CP es manejable y consistente con el de los fármacos de forma individual y que la administración de dostarlimab no compromete los ciclos de quimioterapia que recibe la paciente<sup>11</sup>. En este subanálisis se analizan los TRAEs más frecuentemente asociados al tratamiento. Se vio que los TRAEs más comunes (con una incidencia  $\geq 15\%$  en cualquiera de los brazos) ocurrieron con más frecuencia durante la fase de tratamiento en combinación con la quimioterapia que en la fase de dostarlimab monoterapia<sup>11</sup>. En relación a los irAEs relacionados con el tratamiento, la incidencia de cualquier irAE fue del 38,2% en el brazo de dostarlimab + CP vs el 15,4% en el brazo de placebo + CO, mientras que la tasa de discontinuación por irAEs fue baja, del 7,9% en el brazo de dostarlimab + CP vs el 3,7% en el brazo de placebo + CP. Con este análisis se concluye que el tratamiento con dostarlimab + CP se asocia a un perfil beneficio-riesgo favorable<sup>11,15</sup>.

El perfil de seguridad de dostarlimab se evaluó en 241 pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída que recibieron dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel<sup>11</sup>.

El perfil de seguridad de dostarlimab fue manejable y consistente con el perfil de ambos regímenes de manera individual. La administración de dostarlimab no compromete los ciclos de quimioterapia que recibe la paciente. Las reacciones adversas más frecuentes (> 10 %) fueron 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 %)<sup>11,15</sup>. En 12 pacientes (5%) se suspendió definitivamente el tratamiento con dostarlimab debido a reacciones adversas. En el estudio RUBY, el perfil de seguridad de las pacientes con CE con dMMR/MSI-H (N=52) fue similar al de la población general (N=241)<sup>11,15</sup>.

**Tabla 2. Resultados de seguridad en el estudio RUBY Parte 1 para la población ITT<sup>11</sup> (extraída de Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. N Engl J Med. 2023; 388:2145-2158)**

VARIABLE	Dostarlimab + CP (N=241)	Placebo + CP (N=246)
<b>Resumen de seguridad, n (%)</b>		
Cualquier TEAE	241 (100)	246 (100)
Cualquier TEAE de grado ≥3	170 (70,5)	147 (59,8)
Cualquier TEAE grave	91 (37,8)	68 (27,6)
Cualquier irAE relacionado con el tratamiento	92 (38,2)	38 (15,4)
Cualquier TEAE que lleva a la discontinuación de dostarlimab o placebo	42 (17,4)	23 (9,3)
Cualquier TEAE que lleva a la discontinuación de carboplatino	24 (10,0)	19 (7,7)
Cualquier TEAE que lleva a la discontinuación de paclitaxel	24 (10,0)	23 (9,3)
Cualquier TEAE que lleva a la muerte	5 (2,1)	0
<b>TEAEs de cualquier grado que ocurren en &gt;20% de los pacientes en cualquiera de los brazos, n (%)</b>		
Fatiga	125 (51,9)	134 (54,5)
Alopecia	129 (53,5)	123 (50,0)
Nauseas	130 (53,9)	113 (45,9)
Neuropatía periférica	106 (44)	101 (41,1)
Anemia	91 (37,8)	104 (42,3)
Artralgia	86 (35,7)	86 (35)
Estreñimiento	83 (34,4)	88 (35,8)
Diarrea	75 (31,1)	71 (28,9)
Mialgia	63 (26,1)	68 (27,6)
Hipomagnesemia	52 (21,6)	70 (28,5)
Neuropatía sensorial periférica	51 (21,1)	47 (19,1)



Disminución del apetito	52 (21,6)	43 (17,5)
Disnea	44 (18,3)	50 (20,3)
Erupción	55 (22,8)	34 (13,8)
<b>TEAEs de grado <math>\geq 3</math> que ocurren en <math>&gt;5\%</math> de los pacientes en cualquiera de los brazos, n (%)</b>		
Anemia	36 (14,9)	40 (16,3)
Neutropenia	23 (9,5)	23 (9,3)
Disminución del recuento de neutrófilos	20 (8,3)	34 (13,8)
Disminución del recuento de linfocitos	13 (5,4)	18 (7,3)
Disminución del recuento de células blancas	16 (6,6)	13 (5,3)
Hipertensión	17 (7,1)	8 (3,3)
Embolismo pulmonar	12 (5,0)	12 (4,9)
Hipocalcemia	12 (5,0)	9 (3,7)
<b>AEs graves que ocurren en <math>&gt;2\%</math> de los pacientes en cualquiera de los brazos, n (%)</b>		
Sepsis	8 (3,3)	1 (0,4)
Embolismo pulmonar	6 (2,5)	5 (2,0)
Pirexia	6 (2,5)	2 (0,8)
Disnea	5 (2,1)	1 (0,4)
Debilidad muscular	5 (2,1)	1 (0,4)
Anemia	3 (1,2)	6 (2,4)
Astenia	2 (0,8)	6 (2,4)
Infección del tracto urinario	3 (1,2)	5 (2,0)
<b>Resumen de seguridad de los irAEs en la población ITT</b>		
Cualquier irAE <sup>a</sup>	137 (56,8)	88 (35,8)
Relacionado con dostarlimab/placebo	92 (38,2)	38 (15,4)
Cualquier irAE grado $\geq 3$	40 (16,6)	15 (6,1)
Relacionado con dostarlimab/placebo	30 (12,4)	8 (3,3)
irAEs graves	14 (5,8)	5 (2,0)
Que haya conllevado a la discontinuación de dostarlimab/placebo	19 (7,9)	9 (3,7)
Que haya conllevado retraso de la administración de dostarlimab/placebo	27 (11,2)	7 (2,8)
Que haya conllevado la interrupción de dostarlimab/placebo	1 (0,4)	1 (0,4)
Que haya conllevado a la muerte	0	0
<b>irAEs relacionados con el tratamiento que ocurren en <math>&gt;5\%</math> de los pacientes en cualquiera de los brazos, n (%)</b>		
Hipotiroidismo	27 (11,2)	7 (2,8)

Erupción	16 (6,6)	5 (2,0)
Artralgia	14 (5,8)	16 (6,5)
Aumento de la alanina aminotransferasa	14 (5,8)	2 (0,8)

<sup>a</sup>irAEs se definen como de grado 2 o superior a partir de una lista predefinida

AE: efecto adverso; irAE: efecto adverso inmunorelacionado; NA: No Alcanzada; TEAE: evento adverso emergente del tratamiento

## Patient-reported outcomes y calidad de vida

En el estudio RUBY Parte 1 se utilizaron los cuestionarios de calidad de vida EORTC QLQ-C30 y QLQ-EN24 (específico de cáncer de endometrio) para evaluar la calidad de vida y los resultados reportados por los pacientes (PROs). En la población dMMR/MSI-H el tratamiento con dostarlimab + CP demostró una mejora nominalmente significativa en la calidad de vida global y en escalas funcionales y de síntomas tanto en el ciclo 7 (final de la fase en combinación con CP) como al final del tratamiento en comparación con las pacientes tratadas con placebo + CP<sup>16</sup>.

El Q-TWiST es un parámetro integrado que contextualiza el beneficio clínico como consecuencia de una prolongación en la SLP o SG teniendo en cuenta el impacto de los tratamientos sobre la calidad de vida (debido a la toxicidad y a la progresión de la enfermedad). Para ello, el análisis Q-TWiST divide la supervivencia global en tres estados clínicos de salud importantes y mutuamente excluyentes: el tiempo sin síntomas de progresión o toxicidad (TWiST), el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión durante el cual los pacientes experimentaron eventos adversos de Grado  $\geq 3$  que afectan a su calidad de vida (toxicidad) y el tiempo desde la progresión hasta la muerte por cualquier causa (recaída). Cuando las diferencias relativas en Q-TWiST superan el 10% se consideran clínicamente significativas. Este análisis en el estudio RUBY Parte 1 reveló que en la población dMMR/MSI-H se producía una ganancia relativa en el valor Q-TWiST del 21,99% cuando se combinaba dostarlimab con el tratamiento con CP<sup>17</sup>.

## 7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Los resultados del estudio RUBY de dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída dMMR/MSI-H suponen un nuevo estándar de tratamiento, con un beneficio sustancial en supervivencia libre de progresión, supervivencia global y un adecuado perfil de seguridad<sup>11</sup>.

El 31 de Julio de 2023, la FDA, aprobó dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de dostarlimab en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con dMMR (según lo determinado por una prueba diagnóstica aprobada por la FDA) o con MSI-H<sup>18</sup>.

El 7 de diciembre de 2023 se emitió la Decisión de la Comisión Europea (EMA) por la que se concedió la autorización de comercialización de dostarlimab 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<sup>19</sup>.

Puntuación Escala ESMO Magnitud de Beneficio Clínico: 4 – Beneficio sustancial<sup>20</sup>

La evidencia mostrada en el estudio RUBY Parte 1 permite a dostarlimab + CP obtener un valor de 4 en la escala de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) de magnitud de beneficio clínico (MCBS) para la población dMMR/MSI-H<sup>20</sup>. La escala ESMO-MCBS facilita una mejor toma de decisiones con respecto al valor de las terapias oncológicas, promueve la accesibilidad y reduce la inequidad en el acceso a tratamientos oncológicos de alto valor. El estudio RUBY Parte 1 en la población dMMR/MSI-H obtiene un punto extra en la escala ESMO-MCBS respecto al valor inicial gracias al aplanamiento que muestra la curva de SLP a largo plazo.

## 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Hasta la actualidad, el estándar de tratamiento en pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída y que son candidatas a tratamiento sistémico, consistía en la administración intravenosa de carboplatino (con un área bajo la curva (AUC) entre 5-6) en combinación con paclitaxel (a una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup>), administrados cada 3 semanas (21 días) hasta completar seis ciclos<sup>1,2</sup>. Sin embargo, el beneficio obtenido a largo plazo es limitado (mediana de SLP de 13,2 meses y mediana de SG de 37 meses), evidenciando un amplio margen de mejora en los resultados del tratamiento estándar y la existencia de una gran necesidad médica no cubierta<sup>8</sup>.

Desde el 1 de junio de 2024, dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel está financiado 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<sup>21</sup>.

RUBY Parte 1 es el primer estudio de IO + CP que ha demostrado una mejora nominalmente significativa en la calidad de vida global de las pacientes con CE dMMR/MSI-H de nuevo diagnóstico o en recaída tratadas con dostarlimab + CP en comparación con placebo + CP, tanto en el ciclo 7 (final de la fase concomitante con CP) como al final del tratamiento. Esta mejora nominalmente significativa se ha conseguido tanto en la calidad de vida global como en escalas funcionales y de síntomas.

El estudio RUBY Parte 1 incluye una población representativa de pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída: se permite la inclusión de todas las histologías (incluido el carcinosarcoma, una histología de mal pronóstico que frecuentemente queda excluida de los ensayos clínicos), así como la inclusión de pacientes en estadio IIIC y IV sin enfermedad evaluable o medible y la inclusión de pacientes que recibieron QT neo/adjuvante y tuvieron una recaída o progresión de la enfermedad  $\geq 6$  meses después de completar el tratamiento.

El 25-30% de los casos de cáncer de endometrio tendrán un estado dMMR, equivalente a la presencia de MSI-H. Esto supone la incidencia más elevada de dMMR/MSI-H de todas las patologías oncológicas. El estado MMR/MSI es un biomarcador que se realiza ya de forma estándar en cáncer de endometrio, por lo que ya está incorporado en la práctica clínica habitual y no supone un esfuerzo adicional por identificar pacientes candidatas al tratamiento. El beneficio de la inmunoterapia en las pacientes con cáncer de endometrio

dMMR/MSI-H es sustancial, con un alto porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta duradera y un beneficio clínico sostenido, pues muchas de estas pacientes son largas respondedoras. Esto ha supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de estas pacientes y es uno de los principales motivos por los que la combinación de dostarlimab y quimioterapia ha tenido un impacto tan significativo en la supervivencia global.

Los resultados significativos de SG del estudio RUBY plantean la cuestión de la duración óptima de la inmunoterapia. Como se observa en otros ensayos de inmunoterapia, en el estudio RUBY en la población dMMR/MSI-H se ve una meseta en la curva de SLP, y futuras investigaciones sobre la importancia de esta meseta en relación con la duración del tratamiento podrían ayudar a abordar esta cuestión. Cuando se diseñó el estudio RUBY, la justificación para una duración máxima de hasta 3 años de tratamiento de inmunoterapia se basó en la mediana de SG de los pacientes con EC avanzado primario o recurrente con quimioterapia estándar siendo menor de 3 años, lo cual fue confirmado en el brazo de control del estudio RUBY. Se necesitan futuros ensayos para examinar la duración óptima del uso a largo plazo y el beneficio de las inmunoterapias.

En cuanto a potenciales competidores o alternativas de tratamiento, existen actualmente dos esquemas de combinación con pembrolizumab (quimioterapia y pembrolizumab, y lenvatinib y pembrolizumab). El 17 de junio de 2024 la FDA aprobó 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<sup>22</sup>. La eficacia se evaluó en KEYNOTE-868/NRG-GY018 (NCT03914612), un ensayo fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que inscribió a 810 pacientes con carcinoma de endometrio avanzado o recurrente<sup>23</sup>. Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab o placebo cada 3 semanas en combinación con quimioterapia, seguido de 400 mg de pembrolizumab o placebo en mantenimiento, administrado cada 6 semanas<sup>23</sup>. A fecha de julio 2024 no cuenta con aprobación por EMA y podría ser un potencial competidor en el futuro, ya que representa un escenario clínico similar.

La otra alternativa, lenvatinib en combinación con pembrolizumab, tiene aprobación y reembolso en nuestro país para el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente con progresión de enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino, independiente de biomarcador, y que no son candidatas a tratamiento curativo<sup>24</sup>. Este esquema de tratamiento se comparó frente a quimioterapia (doxorrubicina o paclitaxel) en el estudio fase 3 KEYNOTE-775, que incluyó 827 pacientes (697 pMMR y 130 dMMR). En este estudio era un requisito el haber recibido una terapia sistémica previa basada en platino<sup>25</sup>. Un 35% de las pacientes fueron tratadas dentro del estudio en una primera línea de enfermedad avanzada cuando el tiempo desde la adyuvancia con platino y la recaída metastásica era inferior a 12 meses (en el estudio RUBY se incluyeron pacientes que recibieron quimioterapia neo/adyuvante y tuvieron una recaída o progresión de la enfermedad  $\geq 6$  meses después de completar el tratamiento)<sup>25</sup>. El estudio KEYNOTE-775 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.

Por último, dos ensayos en curso están comparando la inmunoterapia frente a la quimioterapia: DOMENICA (GINECO-EN1-5b/ENGOT-en13 [NCT05201547]) y KEYNOTE-C93 (GOG-3064/ENGOT-en15 [NCT05173987]) son dos ensayos abiertos, de fase 3,

aleatorizados que exploran dostarlimab o pembrolizumab en primera línea, respectivamente, en comparación con carboplatino-paclitaxel en pacientes con EC dMMR avanzada o recurrente<sup>26,27</sup>.

### **Propuesta de indicación**

Se propone la incorporación de Jemperli (dostarlimab) para la indicación 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.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 2022; 24: 625–634.
2. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860–77.
3. SEOM.org. Las cifras del cáncer en España 2024. [Internet] Disponible en: Informe\_Cifras\_Cancer\_2024.pdf [Último acceso: junio 2024].
4. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol* 2017;(1):1–15.
5. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et al. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol* 2020;2020.
6. Zamarin D, Jazaeri AA. Leveraging immunotherapy for the treatment of gynecologic cancers in the era of precision medicine. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 86–94.
7. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019; 30: 1232–1243.
8. Sorbe B, Andersson H, Boman K, Rosenberg P, Kalling M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Jul-Aug;18(4):803-8.
9. Fleming GF. Second-line therapy for endometrial cancer: The need for better options. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3535–3540.
10. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, 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; CCR-22-3915.
11. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388:2145-2158.
12. Powell MA, Auranen A, Lyndsay W, et al. Overall survival in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy in Part 1 of the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial. Presentation #LBA1. Presentado en el Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting, 16-18 marzo, 2024, San Diego, CA.
13. Mirza MR, Chase D, Slomovitz B, et al. Dostarlimab in combination with chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent endometrial cancer: a placebo-controlled randomized phase 3 trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). Presented at ESMO Virtual Plenary 2023.

14. McCourt C, Ronzino G, Shahin MS, et al. The difference between progression-free survival 2 and progression-free survival 1 in patients with primary advanced/recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy compared with chemotherapy alone in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY Trial. Presentation #462. Presentado at ESGO Annual Congress (oral). March 7–10, 2024; Barcelona, Spain.
15. Auranen A, Sukhin V, Sharma S. et al. Safety of dostarlimab in combination with chemotherapy in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer in a phase 3, randomized, placebo-controlled trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). Presented at ESGO Annual Meeting (oral). September 28 – October 1, 2023; Istanbul, Türkiye.
16. Valabrega G, Powell MA, Hietanen S, et al. Patient-reported outcomes in patients with mismatch repair deficient/microsatellite instability-high primary advanced or recurrent endometrial cancer in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG3031/RUBY trial. Presented at ESMO Congress (poster). October 20-24, 2023; Madrid, Spain.
17. Chase DM, Bjorge L, Coleman R et al. Quality-Adjusted Time Without Symptoms of Disease or Toxicity in Patients with Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Treated with Dostarlimab plus Carboplatin Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel in the ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY Trial. Presented at European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Annual Meeting (oral). September 28 – October 1, 2023; Istanbul, Türkiye.
18. FDA. Center for Drug evaluation, research. FDA approves dostarlimab-gxly with chemotherapy for endometrial cancer [Internet]. Disponible en: FDA approves dostarlimab-gxly with chemotherapy for endometrial cancer | FDA [Último acceso: junio 2024]
19. EMA. Jemperli. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli> [Último acceso: junio 2024].
20. ESMO Magnitud of Clinical Benefit Scale [Internet]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-396-1> [último acceso: junio 2024]
21. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. Gob.es. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=730927> [Último acceso: junio 2024].
22. FDA. Center for Drug evaluation, research. FDA approves pembrolizumab with chemotherapy for primary advanced or recurrent endometrial carcinoma [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-chemotherapy-primary-advanced-or-recurrent-endometrial-carcinoma#:~:text=On%20June%2017%2C%202024%2C%20the,be%20posted%20on%20Drugs%40FDA.> [último acceso: julio 2024]
23. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, Mannel R, Shahin MS, Cantuaria GH, Girda E, Mathews C, Kavecansky J, Leath CA 3rd, Gien LT, Hinchcliff EM, Lele SB, Landrum LM, Backes F, O'Cearbhaill RE, Al Baghdadi T, Hill EK, Thaker PH, John VS, Welch S, Fader AN, Powell MA, Aghajanian C. 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.
24. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. Gob.es. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gl/profesionales/medicamentos.do?metodo=buscarMedicamentos> [último

acceso en julio 2024]

25. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Monk BJ, Mackay H, Santin AD, Miller DS, Moore RG, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Ushijima K, Yonemori K, Kim YM, Guerra Alia EM, Sanli UA, Bird S, Orłowski R, McKenzie J, Okpara C, Barresi G, Lorusso D. 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
26. Joly F, Ray-Coquard IL, Rubio MJ, et al. Randomized phase III trial in MMR deficient (MMRd) endometrial cancer (EC) patients comparing chemotherapy (CT) alone versus dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA study (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study). *J Clin Oncol*. 2023;41(16S):TPS5630.
27. Slomovitz BM, Cibula D, Simsek T, et al. KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15: a phase 3, randomized, open-label study of first-line pembrolizumab versus platinum-doublet chemotherapy in mismatch repair deficient advanced or recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(16S):TPS5623.

## 10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Declaro haber recibido:

-Honorarios como ponente: Novartis, AstraZeneca, MSD, Lilly, GSK, Clovis, Seagen, Pfizer, Roche.

-Honorarios por asesoría: Novartis, Lilly, GSK, Seagen, Roche, AstraZeneca.