

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Dostarlimab (Jemperli®) indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) en recaída o avanzado con pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR) / inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino

1. RESUMEN

El cáncer de endometrio (CE) es el sexto cáncer más frecuente en las mujeres y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario (1). Es el tipo de cáncer ginecológico más frecuente en España. El 75-80% de los casos son diagnosticados en estadio I de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) con una tasa de supervivencia a 5 años de un 90%. El pronóstico empeora cuando existe afectación locorregional (68%) o a distancia (17%). Aproximadamente el 20% de los casos se diagnostican en enfermedad avanzada o metastásica. El tratamiento en ausencia de diseminación se basa en la cirugía y en función de la existencia de diferentes factores pronósticos de recaída, como la histología, el grado celular, la invasión vasculo-linfática, la afectación ganglionar y la existencia de mutaciones del gen POLE o inestabilidad de microsatélites, las pacientes recibirán tratamiento adyuvante con radioterapia externa, braquiterapia o quimioterapia.

Aproximadamente a un 20% se diagnostica enfermedad avanzada o metastásica (estadio III o IV). El tratamiento de la enfermedad avanzada se basa en la administración de quimioterapia y en determinados casos de hormonoterapia. En pacientes con tumores endometrioides y con expresión de receptores de estrógeno (los llamados tumores tipo I) la hormonoterapia puede ser una opción de tratamiento con una tasa de respuestas baja, pero con estabilizaciones prolongadas y beneficio clínico. Sin embargo, en la mayoría de casos, el tratamiento de quimioterapia con un doblete basado en platino, generalmente carboplatino (C) combinado con paclitaxel (Px) es el tratamiento de elección tras los resultados del estudio GOG 209 que comparó C-Px versus Px-adriamicina-cisplatino sin observar diferencias en supervivencia global (SG) o supervivencia libre de enfermedad (SLE) (en el brazo de CPx: SLP 12-14 m, SG 32 m).

En las pacientes que progresan a la primera línea no existía hasta la aprobación de dostarlimab ningún tratamiento específico recomendado por las guías de consenso. Las opciones de terapia sistémica utilizadas en segunda línea, tras exposición previa a la terapia que contiene platino, en el CE recurrente o avanzado incluyen doxorubicina convencional y liposomal, oxaliplatino, docetaxel, topotecán y bevacizumab (18-22), que proporcionan tasas de respuesta objetiva (TRO) del 7% al 14% y una mediana de supervivencia global (SG) de entre 6 a 11 meses (18-22), pero ninguna

está aprobada en Europa. Por tanto, hasta la aprobación de dostarlimab no se disponía de una segunda línea de tratamiento estándar.

La inestabilidad de microsatélites (MSI, por sus siglas en inglés, microsatellite instability) es la acumulación progresiva de alteraciones en los loci de microsatélites de genes con importancia reguladora (alteración del número de repetición de estas secuencias de ADN). Según cuál sea el grado de alteración de los genes codificantes de las proteínas MMR, la inestabilidad de los microsatélites se denomina MSI-H (H: high/alta) o MSI-L (L: low/baja). La MSI tiene actualmente interés para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de varios tipos de cáncer y representa la principal anomalía genética detectada en el CE (12).

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

Dostarlimab ha demostrado beneficio en el tratamiento de CE dMMR en segunda línea de tratamiento dentro del estudio GARNET. Si bien no existe brazo comparador, la tasa de respuestas, patrón de toxicidad y duración de la respuesta se comparan favorablemente con las escasas opciones de tratamiento disponibles en esta situación clínica.

2. TÍTULO: Dostarlimab (Jemperli®) indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) en recaída o avanzado con pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR) / inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Septiembre 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_es.pdf

4.1. Indicaciones terapéuticas

JEMPERLI está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) con pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR) /inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino.

4.4.2 Posología y forma de administración

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 mediante una técnica validada como IHC, PCR o NGS* (ver sección 5.1 para más información sobre las técnicas utilizadas en los estudios).

* IHC = inmunohistoquímica; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; NGS = secuenciación de nueva generación.

Posología

La dosis recomendada en monoterapia es de 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas durante los primeros 4 ciclos, seguidos de 1 000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

El régimen de dosis se presenta en la tabla 1.

Tabla 1. Régimen de dosis para pacientes tratados con JEMPERLI

Tabla 1. Régimen de dosis para pacientes tratados con JEMPERLI

	500 mg una vez cada 3 semanas (1 ciclo = 3 semanas)				1 000 mg una vez cada 6 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (1 ciclo = 6 semanas)			
Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Continuar con la dosis cada 6 semanas
Semana	1	4	7	10	13	19	25	

3 semanas entre el ciclo 4 y el ciclo 5

La administración de dostarlimab debe continuar de acuerdo al esquema recomendado hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de dosis

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.

Consultar ficha técnica en enlace previo sobre modificaciones de dosis para controlar reacciones adversas relacionadas con sistema inmunitario o perfusión.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

En la escala de beneficio clínico de ESMO los resultados obtienen una puntuación de 3, correspondiente a un beneficio moderado,. Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico, en tanto que los niveles 1-3 beneficio clínico de no relevante a moderada

<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-256-1>

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

Actualmente no existen resultados de estudios en población seleccionada para la que se evalúa la indicación de dostarlimab en este informe. Sin embargo, sí que tenemos datos de resultados con otros inhibidores de los puntos de control inmune de estudios que incluyen varios tipos de tumores sólidos dMMR en los que se incluían pacientes con CE epitelial.

En el estudio **Keynote 158**, fase II multicéntrico, abierto y no aleatorizado, con diferentes cohortes de tratamiento incluye en la cohorte D pacientes con neoplasia epitelial de endometrio MSI-H/dMMR (PCR/IHQ). Las pacientes presentaban PS 0-1 y habían progresado o no habían tolerado el tratamiento estándar. Se incluyeron 49 pacientes con cáncer de endometrio que recibieron pembrolizumab a dosis fija de 200 mg cada 3 semanas. La tasa de respuesta objetiva fue del 57.1% (42.2-71.2%) (8RC y 20 RP) con un intervalo libre de progresión del 25.7 meses (4.9-no alcanzada (NA)) y una supervivencia media no alcanzada (27.2 – NA, meses). La duración media de la respuesta no se alcanzó, siendo la cohorte con mejores datos de eficacia dentro del estudio. El perfil de toxicidad fue favorable sin diferencias a lo ya comunicado en estudios con pembrolizumab.

Dentro del estudio **NCI-MATCH**, estudio multicéntrico fase II en que se evalúan diferentes tratamientos tras realizar cribado de alteraciones moleculares, se realizó un subestudio para evaluar la eficacia de nivolumab en pacientes con cualquier tipo de tumor sólido dMMR/MSI-H que estuviesen en progresión o recaída y sin opciones de tratamiento estándar. Un total de 42 pacientes con tumores sólidos, linfoma o mieloma se incluyeron de las cuales 17 eran CE epitelial y recibieron tratamiento con nivolumab (3mg/kg cada 2 semanas durante 4 ciclos y posteriormente dosis fija de 480 mg cada 4 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable). El objetivo principal fue la tasa de respuesta a 24 semanas que alcanzó el 36% en la población global, con 9/15 pacientes evaluables por RECIST 1.1 que presentaron respuesta, incluyendo 2 pacientes con RC, y un beneficio clínico del 70%. La duración de la respuesta fue prolongada con 3 pacientes con CE de >10 meses.

Avelumab (anti-PD-L1), mostró una tasa de respuesta objetiva del 26,7% (IC del 95%: 7,8-55,1) en 15 pacientes con CE y dMMR y con durvalumab (inhibidor de PD-L1), la tasa de respuesta fue del 40% (IC del 95%: 26-56) en 35 pacientes con CE y dMMR.

La combinación de pembrolizumab con el inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) lenvatinib está aprobada por la FDA en el CE avanzado sin presencia de dMMR/MSI-H. En el estudio **Keynote-775** la combinación de pembrolizumab con lenvatinib obtuvo mejoras estadísticamente significativas respecto a la quimioterapia con doxorubicina o paclitaxel, a elección del médico, en SLP (mediana de SLP: 7,2 vs. 3,8 meses; HR 0,56), en SG (mediana de SG: 18,3 vs. 11,4 meses; HR 0,62) y en tasa de respuestas objetivas (32% vs. 15%), en un total 827 pacientes randomizadas con CE avanzado y progresión tras quimioterapia previa basada en platino (697 tumores MMR competentes y 130 tumores dMMR). Un análisis reciente de la cohorte de pacientes dMMR presentado en IGCS 2021 muestra que la tasa de respuesta (40%) y la mediana de SLP (10,7 meses) son equiparables a los datos de dostarlimab con un perfil de toxicidad menos favorable.

En resumen, los datos que tenemos con otros fármacos con similar mecanismo de acción muestran en un número reducido de pacientes que el tratamiento con antiPD1/antiPDL1 es eficaz en las pacientes con CE cuyo tumor es dMMR/MSI-H. Hay que resaltar que en la mayoría de estudios se incluyeron un número limitado de pacientes y la evaluación se realizó como parte de un subanálisis no planificado, a excepción del estudio KEYNOTE 158.

Ninguno de estos tratamientos está aprobado por la agencia europea del medicamento (EMA).

5.3 Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

La indicación evaluada de dostarlimab se basa en los resultados de la parte 2B y cohorte A1 del estudio GARNET (4010-01-001), que incluye pacientes con cáncer de endometrio epitelial (excluyendo carcinosarcomas), cuyo tumor es dMMR determinado por una técnica validada, que han progresado a al menos una línea de tratamiento basada en platino, pero no más de dos.

Es un estudio fase I, multicéntrico, abierto, de un solo brazo, no controlado, de cohortes paralelas múltiples. Este estudio se realizó en 2 partes (Figura 1). En la Parte 1, se utilizó un diseño 3 + 3 modificado para evaluar las toxicidades limitantes de la dosis, la seguridad general y el perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de dosis ascendentes de dostarlimab basadas en el peso. No se observaron toxicidades limitantes de la dosis, y se consiguió la total ocupación de los receptores en todas las dosis estudiadas durante todo el intervalo de dosificación.

La Parte 2 del estudio se subdividió en la Parte 2A y la Parte 2B. En la parte 2A (cohortes de evaluación de seguridad de dosis fija) del estudio se evaluó la seguridad y tolerabilidad de 2 dosis fijas (no basadas en el peso) de dostarlimab: 500 mg administrados cada tres semanas (Q3W, por sus siglas en inglés) y 1.000 mg administrados cada seis semanas (Q6W, por sus siglas en inglés)

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

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

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

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

K-M: estimación de curva Kaplan-Meier

hasta progresión, toxicidad inaceptable o 2 años, aunque se permitía continuar el tratamiento si la paciente se seguía beneficiando de él.

A las mujeres de la Parte 2A que recibieron al menos 4 ciclos de dostarlimab utilizando el régimen de dosificación Q3W se les permitió cambiar al régimen de dosificación Q6W. Se determinó que la dosis terapéutica recomendada era de 500 mg Q3W para los primeros 4 ciclos, seguida de 1.000 mg Q6W para todos los ciclos posteriores.

En la Parte 2B se evaluó la eficacia y seguridad de dostarlimab con este esquema de dosificación en cuatro cohortes de expansión, en la cohorte A1 incluyó pacientes dMMR.

La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H se determinó prospectivamente en base a pruebas de determinación locales validadas (IHQ, PCR o NGS) pero se modificó el protocolo para clasificar a las pacientes en función de revisión centralizada basada en IHQ.

Se incluyeron pacientes con CE recurrente o avanzado estadio IIIB-IV con lesiones medibles por criterios RECIST 1.1 y con ECOG PS 0-2, sin tratamiento con inhibidores de puntos de control inmune previo y sin enfermedad cerebral activa.

Las características de la población basal son las que encontramos en la práctica clínica habitual en esta situación.

El objetivo principal de eficacia fue la TRO y la duración de respuesta (DR) evaluadas por un comité de radiólogos independiente por criterios RECIST 1.1. Como objetivos secundarios la SLP, la tasa de control de enfermedad (RC+RP+EE) y las variables relacionadas con el sistema inmunitario. Los resultados se resumen en la Tabla 1. Tras una mediana de seguimiento de 16.3 meses (fecha de corte marzo 2020), la mediana de duración del tratamiento fue de 26 semanas y 12 pacientes recibieron tratamiento durante más de 22 meses.

No se aportaron datos sobre líneas posteriores de tratamiento, pero no existe ninguna segunda o posterior línea establecida para el tratamiento de CE que demuestre beneficio en supervivencia, así que debemos asumir que comparado con controles históricos y datos de supervivencia media alrededor de 9-15 meses en primera línea, el tratamiento con dostarlimab en segunda línea es beneficioso, si bien la principal debilidad del estudio GARNET es la ausencia de rama control, en tratamientos de alta eficacia en contexto de tratamiento eficaz no es una limitación mayor. Además la actualización de los datos de duración de la respuesta es de 34.7 meses lo que apoya el beneficio a largo plazo.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida:

En el estudio GARNET se realizaron estudios de resultados comunicados por las pacientes mediante los tests de calidad de vida validados QLQ-C30. El análisis se realizó sobre 66 de las 104 pacientes incluídas en la cohorte de CE dMMR que recibieron al menos una dosis del fármaco (población de seguridad) con un cumplimiento del 100% al inicio hasta el 45% en los últimos ciclos.

- El funcionamiento físico global: actividades fundamentales para la vida diaria, como la movilidad o la destreza se mantuvieron estables o mejoraron.

- Síntomas relacionados con la enfermedad, como dolor o cansancio también mejoraron o se mantuvieron estables.

- Eventos adversos sintomáticos (EA): las pacientes que presentaron EA como náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y cansancio permanecieron relativamente estables en comparación con el valor inicial durante el transcurso del tratamiento. Desde un 6% de las pacientes en basal hasta un 37% presentaron mejoría en estos síntomas.

Los resultados muestran que dostarlimab presenta un perfil de toxicidad favorable y comparable con otros inhibidores de los puntos de control.

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles:

No se han encontrado revisiones sistemáticas o metanálisis disponibles cruzando los términos dostarlimab, inhibidores de los puntos de control, carcinoma endometrio, neoplasia endometrio y inestabilidad de microsatélites.

5.4. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

Dostarlimab se ha autorizado para su uso en una población seleccionada por biomarcador, la presencia de inestabilidad de microsatélites demostrada por un método validado (IHQ, PCR, NGS). Si bien existen datos de beneficio en la cohorte pMMR, la magnitud del beneficio es claramente superior en la cohorte dMMR. Se observó actividad clínica independientemente de la puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) de PD-L1 del tumor, determinada mediante IHQ. La relación entre el estado de PD-L1 y la eficacia se analizó post-hoc en las pacientes con muestras de tejido disponibles (N = 81) de la población de eficacia de la cohorte A1, utilizando una fecha de corte de datos del 1 de marzo de 2020. Entre 23 pacientes con CPS de PD-L1 < 1%, la TRO fue de 30,4% (7/23; IC del 95%: 13,2; 52,9) y entre 58 pacientes con CPS de PD-L1 ≥ 1%, la TRO fue del 55,2% (32/58; IC del 95%: 41,5; 68,3). En base a estos resultados, no podemos considerar la expresión de PDL1 un biomarcador de respuesta a dostarlimab en esta población.

- 5.5. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.
Actualmente no existe un tratamiento estándar en segunda línea de CE epitelial dMMR. Dostarlimab es el tratamiento indicado en esta situación. Los estudios en primera línea asociado a quimioterapia se encuentran en fase de reclutamiento por lo que no es posible posicionar el fármaco en otra indicación.
- 5.6. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.
- a. Aprobaciones FDA: El 22 de abril de 2021, la FDA otorgó la aprobación acelerada a dostarlimab para pacientes adultas con cáncer de endometrio avanzado o recurrente dMMR (companion test VENTANA MMR RxDx Panel), que ha progresado en o siguiendo un régimen previo que contenía platino. Esta indicación está aprobada con aprobación acelerada en función de la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta. La aprobación continua de esta indicación depende de la verificación y descripción del beneficio clínico en un ensayo o ensayos confirmatorios.
 - b. Guías de práctica clínica internacionales:
Las guías NCCN recomiendan con un nivel de evidencia 2B el uso de dostarlimab en pacientes con carcinoma endometrio dMMR que han progresado a un tratamiento previo con quimioterapia basada en platino.
Las guías ASCO en endometrio recurrente se encuentran en elaboración.
Las guías ESMO son previas a la publicación de los resultados del estudio GARNET. No existe una actualización desde 2016.
La agencia NICE británica está evaluando la indicación de dostarlimab en CE dMMR en progresión a primera línea quimioterapia basada en platino. Los resultados se esperan en Enero del 2022.
 - c. Guía SEOM más reciente
La guía SEOM son previas a la publicación de los resultados del estudio GARNET. No existe una actualización desde 2017.
- 5.7. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:
- a. Coste-oportunidad general:
Debido a la ausencia de tratamientos sistémicos con eficacia demostrada, el tratamiento con dostarlimab basándonos en datos de tasa de respuesta, PFS y duración de la respuesta aporta un potencial beneficio en pacientes con CE dMMR metastásico o localmente avanzado en progresión a quimioterapia basada en platino. Se trata por tanto de un cambio de paradigma en el tratamiento de esta enfermedad y su innovación es alta. La población incluida en el estudio GARNET es representativa de la población habitual en nuestro medio y la eficacia medida como tasa de respuestas, intervalo libre de progresión y duración de la respuesta se compara positivamente con los resultados de tratamiento incluso en primera línea de tratamiento. Aproximadamente el 30% de las pacientes con CE presentan dMMR y se podrían beneficiar del tratamiento.
 - b. Balance entre beneficio y toxicidad:
El balance eficacia/toxicidad es favorable a dostarlimab, que es bien tolerado y con una actividad remarcable en la población seleccionada en monoterapia. Los estudios de calidad de vida (PRO-QLQ30) apoyan el uso de dostarlimab ya que existe mejoría en diferentes aspectos de calidad de vida en las pacientes tratadas.

- c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

La población de estudio (Cohorte A1 del estudio GARNET) se considera una población bien definida, homogénea, pretratada y representativa de la población de práctica clínica, no se han realizado análisis de subgrupos por factores pronósticos.

5.8. Valoración desde una perspectiva social:

- a. Innovación: El tratamiento con dostarlimab es un cambio de paradigma dentro del tratamiento del CE, virando hacia la inmunoterapia un tratamiento con un mecanismo de acción diferente a los tratamientos clásicos de quimioterapia y hormonoterapia.
- b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente: El ensayo GARNET no incluye un grupo control lo que limita la valoración de la mejoría en calidad de vida respecto a tratamiento con placebo o tratamiento elegido por investigador. Las pacientes tratadas con dostarlimab presentan una mejoría en la capacidad funcional global comparado con su situación basal, lo que a priori debería impactar de forma positiva en la menor dependencia de sus cuidadores. En cuanto a la carga económica para la unidad familiar, la administración de dostarlimab es endovenosa e intrahospitalaria lo que precisa visitas y traslados al hospital para su administración, pero no existen estudios sobre el impacto económico del tratamiento.
- c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte: Si tenemos en cuenta su eficacia y perfil de seguridad esperamos un menor número de consultas médicas, ingresos y tratamiento de complicaciones de las pacientes sometidas a tratamiento con dostarlimab. En cuanto a la determinación del estatus de MMR, actualmente es una determinación que se realiza dentro de la práctica clínica habitual en diagnóstico inicial y para el diagnóstico de síndromes genéticos asociados al cáncer de endometrio como el síndrome de Lynch. Por tanto, la determinación de MMR se incluye dentro de la práctica clínica habitual en el tratamiento del cáncer de endometrio epitelial.
- d. Estimación del número de pacientes candidatas a tratamiento y del beneficio en esos pacientes. Se estima que en 2020 se diagnosticaron en España 6.804 pacientes con cáncer de endometrio, de las cuales el 20% presentaban enfermedad avanzada, lo que supone aproximadamente unas 1400 pacientes potencialmente candidatas a recibir tratamiento con primera línea con doblete de platino para la enfermedad diseminada o recurrente no susceptible de tratamiento curativo con cirugía / radioterapia de las que se excluyen el 30% por contraindicación a tratamiento. De éstas, el 25% presentan tumores dMMR que son las que pueden beneficiarse de tratamiento con dostarlimab, de las que pocas serán excluidas por el perfil de toxicidad de dostarlimab. Debido a su buen perfil de toxicidad, en ausencia de contraindicación formal según ficha técnica, todas las pacientes serían candidatas potenciales a recibir dostarlimab en segunda línea, con un número aproximado de 250 pacientes/año.

- 5.9. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

La aprobación de dostarlimab por la EMA se haya condicionada a ampliación de los datos del estudio GARNET, en eficacia y seguridad y a los resultados del estudio randomizado RUBY en

primera línea. Si bien, dado que en el estudio de primera línea el tratamiento se realiza en combinación con quimioterapia será difícil extrapolar su beneficio en monoterapia. En ausencia de más datos sería interesante obtener datos de vida real, de tratamiento de los pacientes dentro de la indicación evaluada con dostarlimab, que completen los ya obtenidos dentro de población de estudio.

6. CONCLUSIONES

- Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado del isotipo IgG4 que se une a receptores de PD-1 y bloquea las interacciones de unión con sus ligandos PD-L1 y PD-L2.
- Ha demostrado una elevada tasa de respuestas parciales (43.5% de las pacientes adultas con carcinoma epitelial de endometrio (no carcinosarcoma) metastásico o localmente avanzado en progresión a una primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino y estado general conservado (ECOG PS 0-2). Estas respuestas alcanzadas son duraderas y el 90% de pacientes mantienen la respuesta al cabo de un año.
- Se recomienda mantener el tratamiento hasta progresión, toxicidad inaceptable o un máximo de dos años, si bien se podría continuar el tratamiento si la paciente mantiene beneficio clínico.
- La tasa de respuesta es independiente de los tratamientos sistémicos previos.
- No se ha demostrado un mayor beneficio en subgrupos de pacientes por expresión de PD-L1 o por CPS.
- Su perfil de efectos secundarios es el esperado para anticuerpos anti-PD1, sin nuevos datos de toxicidad respecto a fármacos de su clase terapéutica.
- Los datos de calidad de vida reportados por las pacientes presentan una mejoría del estado global de salud comparado con la situación basal. La pauta de administración con una fase de inducción de tratamiento cada 3 semanas y posteriormente cada 6 semanas permite mayor autonomía de la paciente, y menor número de visitas al hospital.
- Ha sido aprobado para esta indicación por la FDA y la EMA de forma condicional a falta de resultados maduros del estudio GARNET y del estudio RUBY en primera línea combinado con quimioterapia.

7. RECOMENDACIONES FINALES:

Se recomienda la aprobación de dostarlimab a dosis de 500 mg iv cada 3 semanas y continuar a partir de la administración del ciclo 5 con dosis de 1000 mg ev cada 6 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable, condicional a resultados maduros de eficacia y seguridad, en pacientes adultas con carcinoma de endometrio avanzado (no carcinosarcoma), del subtipo molecular dMMR/MSI-H, no curables con cirugía o radioterapia y en progresión a quimioterapia basada en platino.

8. BIBLIOGRAFÍA:

- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:356-387. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.005. Epub.
- Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J GynaecolObstet* 2009; 105: 103-104.
- Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.
- Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J ClinOncol*. 2007;25(33):5158-64.
- Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Randomized phase III non inferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2012;125:771-3
- 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.
- 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
- 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
- Basil JB, Goodfellow PJ, Rader JS et al. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1758-1764.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1), 2-30.
- Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, et al. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017) [published correction appears in *Clin Transl Oncol*. 2018 Feb 7;:]. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):29-37. doi:10.1007/s12094-017-1809-9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785608/pdf/12094_2017_Article_1809.pdf
- NCCN guidelines. Uterine neoplasmas. v 03.2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitez S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39. Disponible en: <https://ijgc.bmj.com/content/31/1/12.long>
- Ficha Técnica de Jemperli® (dostarlimab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_es.pdf. (Acceso mayo 2021).
- European Public Assessment Report de Jemperli® (dostarlimab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/005204/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report_en.pdf. (Acceso mayo 2021).
- Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer. *JAMA Oncol*. 2020 Nov; 6(11): 1-7.
- Andre T, Berton D, Curigliano G, Ellard S, Trigo Pérez JM, Arkenau HT, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study. *Naureen Starling Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39:3_suppl, 9-9.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID3802]. In development [GID-TA10670]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10670>.
- Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(11):2901-2905.
- European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Dostarlimab. (Acceso mayo 2021).
- ESMO Scorecards. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Dostarlimab. (Acceso junio 2021).
- Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2159-66.
- Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:964.
- Markman M. Hormonal therapy of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:673.
- Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. . Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2259-2265. doi:10.1200/JCO.2010.32.6397
- Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, Rocereto TF. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2003;88(3):277-281. doi:10.1016/S0090-8258(02)00068-9
- Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol* 2019; 155:406.
- Makker V, Hensley ML, Zhou Q, Iasonos A, Aghajanian CA. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(5):929-934. doi:10.1097/IGC.0b013e3182915c20.
- Gelsomino F et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Canc Treat Rev*. 2016;51:19-26.
- 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.
- O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189848. doi:10.1371/journal.pone.0189848.
- Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017; 35:2535.
- US FDA. FDA grants accelerated approval to dostarlimab-gxly for dMMR endometrial cancer. 22 de abril de 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-dostarlimab-gxly-dmmr-endometrial-cancer>. (Acceso mayo 2021).

- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. . Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105
- Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, Schoenfeld JD, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Nivolumab Is Effective in Mismatch Repair-Deficient Noncolorectal Cancers: Results From Arm Z1D-A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):214–22.
- Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(30):2786-2794. doi:10.1200/JCO.19.01021
- Antill YC, Kok PS, Robledo K, et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: the phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *J Clin Oncol.* 2019;37(15) (suppl):5501. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5501
- Makker V, Colombo N, Herraes AC, et al. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775. *Gynecol Oncol* 2021; SGO #11512.
- Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor Activity of Dostarlimab in Patients with Mismatch Repair-Deficient (dMMR) Tumors: a Combined Analysis of 2 Cohorts in the GARNET Study. 2021 ASCO Meeting Abstract 2564

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno en la indicación evaluada.

La autora ha recibido financiación para asistencia a congresos, realizado auditorías y conferencias para GSK.