

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-367/V1/19052025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de adultas con cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente que son candidatas a terapia sistémica, seguido de tratamiento de mantenimiento: en monoterapia en cáncer de endometrio con reparación de errores de emparejamiento deficiente (dMMR) o en combinación con olaparib (Lynparza®) en cáncer de endometrio con reparación de errores de emparejamiento competente (pMMR)

Fecha de publicación: 19 de mayo de 2025

## Índice

Introducción.....	1
Durvalumab (Imfinzi®) en combinación con carboplatino y paclitaxel seguido de tratamiento de mantenimiento en monoterapia o en combinación con olaparib (Lynparza®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Seguridad.....	9
Discusión.....	12
Conclusión.....	20
Grupo de expertos.....	22
Anexo.....	23
Referencias.....	30

## Introducción

El cáncer de endometrio (CE) es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres, con una estimación de 7 428 nuevos casos diagnosticados en 2024 en España. En 2022 se diagnosticaron alrededor de 348 874 nuevos casos y en 2023 se registraron casi 748 muertes en mujeres <sup>(1)</sup>. 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, y se atribuye principalmente al aumento de la incidencia de obesidad <sup>(2)</sup>. Otros factores de riesgo que pueden intervenir son la edad, la hipertensión,

la diabetes mellitus, la nuliparidad, la menopausia tardía, la hiperestrogenia, los tumores productores de estrógenos, los antecedentes de cáncer de mama y el uso de tamoxifeno <sup>(3)</sup>.

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, ya que sólo un 4 % de las pacientes son diagnosticadas antes de los 40 años <sup>(4)</sup>. Aproximadamente el 20 % de las pacientes con CE se diagnostican como enfermedad avanzada o metastásica (estadio III o IV). En estos casos, la supervivencia global (SG) a los 5 años se estima entre el 20 y el 25 %. Además, entre el 10 % y el 15 % de los CE recidivan y entre el 80 % y el 90 % de las recidivas se producen en los tres primeros años tras el diagnóstico. En general, la mediana de SG de las pacientes con enfermedad recidivante o avanzada es de 12 meses <sup>(3)</sup>.

Desde el punto de vista histológico, el subtipo más frecuente de CE es el carcinoma endometriode, que representa aproximadamente el 75-80 % de los casos <sup>(5)</sup>. Este subtipo se puede clasificar a su vez en función del grado de diferenciación, en bajo grado (G1-2) o alto grado (G3). Le siguen en frecuencia otros tumores no endometriodes, donde se incluyen los serosos, los de células claras y los carcinosarcomas, o los mixtos, todos ellos considerados de alto grado.

En CE se han descrito múltiples alteraciones moleculares <sup>(6)</sup>. La clasificación molecular *The Cancer Genome Atlas Research Network* (TCGA) publicó un estudio en CE, donde el análisis de secuenciación del exoma permitió realizar una clasificación en 4 subtipos: 1) ultramutado: mutaciones en el dominio exonucleasa del gen polimerasa épsilon (POLE); 2) hipermutado, inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, del inglés, *Microsatellite Instability High*), 3) bajo número de copias (TP53 no mutado) y 4) alto número de copias (seroso-like o TP53 mutado) <sup>(7, 8)</sup>. Se estableció además que cada subgrupo se asociaba a un pronóstico, siendo el subtipo POLE el de mejor pronóstico y el seroso-like o TP53 mutado el de peor pronóstico <sup>(9)</sup>. A raíz del estudio del TCGA se elaboró un modelo llamado ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*), con el objetivo de poder identificar y clasificar los 4 subtipos moleculares de CE, mediante la detección de mutaciones y expresión de proteínas en POLE, de p53 y de las 4 proteínas reparadoras del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). Estas últimas 4 proteínas forman parte del sistema de reparación del ADN mismatch repair system (MMR).

La inestabilidad de microsatélites (MSI) es la acumulación progresiva de alteraciones en cualquiera de los 4 *loci* de genes con importancia reguladora en la reparación del ADN y representan la principal anomalía genética detectada en el CE <sup>(10)</sup>. Los tumores en los que el sistema MMR no funciona adecuadamente tendrán una alta inestabilidad de microsatélites, de manera que los tumores son clasificados con MSI alta (MSI-H) o pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR, del inglés, *deficiency Mismatch Repair*), o MSI baja (o low, MSI-L, del inglés) o competentes para el MMR (pMMR, del inglés, *proficient Mismatch Repair*). Según la *Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia* (FIGO) entre el 20 %-30 % de las pacientes con CE tienen tumores dMMR y/o MSI-H, variando esta proporción según la histología y el grado del tumor <sup>(11, 12, 13, 14)</sup>. Otro sistema de clasificación, desarrollado por el Comité del Cáncer Americano, el TNM (*American Joint Committee on Cancer, AJCC, tumor-node-metastasis*) está menos extendido, sin embargo, la correlación es muy buena entre ellos <sup>(15)</sup>. Actualmente, el MSI-H/dMMR es un biomarcador que se utiliza como screening para el síndrome de Lynch y como biomarcador predictivo de buena respuesta al tratamiento con inmunoterapia <sup>(16, 17)</sup>.

Según las principales guías de práctica clínica <sup>(2, 18, 19, 20, 21)</sup>, la mayoría de las pacientes con CE se diagnostican en estadios tempranos (estadio I o II) y reciben cirugía (histerectomía total y anexectomía bilateral) como tratamiento. Aproximadamente el 20 % de las pacientes se diagnostican con CE avanzado o metastásico de alto riesgo (estadios III o IV). En estas pacientes, aunque debe considerarse el tratamiento quirúrgico con el objetivo de una resección completa, esta no siempre es posible <sup>(2)</sup>. El pronóstico de las pacientes con CE avanzado o recurrente depende de la localización y tamaño del tumor, edad, comorbilidades, estado general, y antecedentes del paciente con tratamiento con radioterapia, las recaídas, y el perfil histológico <sup>(22, 23, 24)</sup>.

En casos muy determinados, para pacientes con tumores de histología endometriode de bajo grado, G1-2, la terapia hormonal puede ser una opción en pacientes clínicamente inoperables o que no desean someterse a tratamiento quirúrgico, o en pacientes en recidiva cuando el tumor está bien diferenciado y/o expresa receptores hormonales. Las más utilizadas son las progestinas (acetato de megestrol o acetato de medroxiprogesterona). Otras alternativas incluyen tamoxifeno, fulvestrant e inhibidores de la aromataasa, aunque no se encuentran autorizados para esta indicación.

Para el tratamiento de CE primario avanzado o recurrente no susceptible de cirugía o radioterapia, el estándar de tratamiento hasta el momento ha sido la quimioterapia. Sobre la base de los resultados del estudio *GOG 209* <sup>(25)</sup>, 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, aunque no dispone de autorización específica en esta indicación y se utiliza 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 después de > 6 meses desde la última quimioterapia basada en platino.

Dostarlimab <sup>(26)</sup>, es un inhibidor de punto de control inmunitario, que está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída y que son candidatas a terapia sistémica. En esta línea también está autorizado pembrolizumab (otro inhibidor de punto de control inmunitario) en combinación con carboplatino y paclitaxel, para el tratamiento de primera línea del CE primario avanzado o recurrente en mujeres adultas que son candidatas a tratamiento sistémico <sup>(27)</sup>. Durvalumab (otro inhibidor de punto de control inmunitario), es el medicamento objeto de evaluación, y está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel, para el tratamiento de primera línea de adultas con CE primario avanzado o recurrente que son candidatas a terapia sistémica, seguido de un tratamiento de mantenimiento, en función del estado competente o deficiente para el sistema MMR/MSI: en monoterapia en pacientes dMMR; y en combinación con olaparib cuando se trata de pacientes competentes pMMR <sup>(28)</sup>.

Para las recaídas o falta de respuestas posteriores, dostarlimab también fue 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 <sup>(26)</sup>. En esta línea también está autorizado pembrolizumab <sup>(27)</sup> en monoterapia para el tratamiento de tumores con MSI-H o dMMR, en adultos con CE avanzado o recurrente que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia; o en combinación con lenvatinib en el tratamiento de pacientes adultas con CE avanzado o recurrente que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia.

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 <sup>(2)</sup>.

## **Durvalumab (Imfinzi ®) en combinación con carboplatino y paclitaxel seguido de tratamiento de mantenimiento en monoterapia o en combinación con olaparib (Lynparza ®)**

Durvalumab <sup>(28, 29)</sup> en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de adultas con CE primario avanzado o recurrente que son candidatas a terapia sistémica, seguido de tratamiento de mantenimiento:

- en monoterapia en CE con reparación de errores de emparejamiento deficiente (dMMR).

- en combinación con olaparib <sup>(30)</sup> en CE con reparación de errores de emparejamiento competente (pMMR).

Antes de iniciar el tratamiento, las pacientes con CE deben ser evaluadas para el tratamiento, en base al estado de MMR del tumor confirmado mediante un test validado. Durvalumab viene preparado como un concentrado para solución para perfusión (que debe administrarse durante una hora) y las dosis recomendadas en monoterapia y en terapia combinada son las siguientes: 1 200 mg en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas (21 días) durante un mínimo de 4 y hasta 6 ciclos, seguido de 1 500 mg de durvalumab en monoterapia cada 4 semanas (pacientes dMMR), o en combinación con olaparib 300 mg dos veces al día (pacientes pMMR) hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. Se recomienda consultar las FT de los otros medicamentos cuando durvalumab se utiliza en combinación. No se recomienda el escalado o la reducción de la dosis de durvalumab. Puede ser necesario suspender o interrumpir el tratamiento de acuerdo con la seguridad y la tolerabilidad individuales.

Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave son demasiado limitados como para extraer conclusiones sobre esta población. En esta indicación no existen datos en población pediátrica.

En pacientes que no son susceptibles de recibir cirugía citorrreductora, durvalumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada y no se recomienda durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses tras la última dosis. No se puede descartar un riesgo potencial en el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con durvalumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Durvalumab en combinación con carboplatino y paclitaxel ± olaparib dispone de una autorización completa en esta indicación.

## Farmacología

La expresión del ligando L-1 de la proteína de muerte celular programada (PD-L1, del inglés, *Programmed Death-ligand 1*) es una respuesta inmunitaria adaptativa que ayuda a los tumores a evadir su detección y eliminación por parte del sistema inmunitario. PD-L1 puede ser inducido por señales inflamatorias (p. ej., IFN-gamma) y puede ser expresado tanto en células tumorales como en células inmunitarias asociadas al tumor en el microambiente tumoral. PD-L1 bloquea el funcionamiento y la activación de las células T a través de la interacción con PD-1 y CD80. Al unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad citotóxica y la proliferación de las células T, así como la producción de citocinas.

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal (AcMo) completamente humano de tipo inmunoglobulina G1 κ, que bloquea de manera selectiva la interacción de PD-L1 con PD1 y CD80. Durvalumab no induce citotoxicidad celular dependiente de Ac. El bloqueo selectivo de las interacciones de PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T <sup>(28)</sup>.

## Eficacia

### Diseño

La eficacia de durvalumab en combinación con carboplatino y paclitaxel seguido de un tratamiento de mantenimiento de durvalumab con o sin olaparib, se basa en los resultados del ensayo clínico (EC) *DUO-E* <sup>(31)</sup>, un fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para el tratamiento en primera línea de pacientes con CE avanzado o recurrente.

Las pacientes debían tener CE según una de las siguientes categorías: enfermedad en estadio III de nuevo diagnóstico (enfermedad medible según RECIST 1.1 después de la cirugía o tras una biopsia de diagnóstico), enfermedad en estadio IV de nuevo diagnóstico (con o sin enfermedad después de la cirugía o de una biopsia de diagnóstico) o recurrencia de la enfermedad (enfermedad medible o no medible según RECIST 1.1) donde el potencial de curación mediante cirugía sola o en combinación fuese bajo. Para las pacientes con enfermedad recurrente, se permitió quimioterapia previa solo si se administraba en adyuvancia y habían transcurrido al menos 12 meses desde la fecha de la última dosis de quimioterapia administrada hasta la fecha subsiguiente de recaída. Las pacientes debían presentar un estado funcional ECOG (del inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 o 1 y pesar > 30 kg, así como tener una buena función orgánica, de médula ósea (MO) y renal. El ensayo incluyó pacientes con carcinomas epiteliales de endometrio de todas las histologías, incluidos los carcinosarcomas. Se extrajo una muestra tumoral a las pacientes para ser analizada en función del estado MMR por inmunohistoquímica según "*Ventana MMR IHC panel*". Se excluyeron las pacientes con sarcoma de endometrio y con historia documentada de trastorno autoinmune o inflamatorio excepto vitíligo o alopecia, hipotiroidismo, trastorno de la piel que no requiriese terapia sistémica, pacientes sin enfermedad activa en los últimos 5 años y pacientes celíacos. También se excluyó a las pacientes que se habían sometido a una cirugía mayor 2 semanas antes de iniciar el tratamiento, o que habían recibido previamente inhibidores de PARP, o que habían estado expuestos a Ac anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, o anti-PD-L2. También se excluyó a las pacientes con metástasis cerebrales o compresión de la médula espinal, o aquellas que presentaron síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA). No podían iniciar el tratamiento las pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores fuertes o moderados o inductores fuertes o moderados del CYP3A, el período de lavado para poder entrar en el estudio era de 2 o 3 semanas, respectivamente.

La aleatorización se estratificó según el estado de reparación de errores de emparejamiento (MMR) del tejido tumoral (competente frente a deficiente), el estado de la enfermedad (recurrente frente a de nuevo diagnóstico) y la región geográfica (Asia frente al resto del mundo). Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1:1 a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- Brazo A (quimioterapia basada en platino): Quimioterapia basada en platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con placebo de durvalumab cada 3 semanas. Una vez finalizado el tratamiento de quimioterapia, las pacientes sin progresión de la enfermedad (PE) recibieron placebo de durvalumab cada 4 semanas y comprimidos de placebo de olaparib dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la PE.

- Brazo B (quimioterapia basada en platino + durvalumab): Quimioterapia basada en platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con 1 120 mg de durvalumab cada 3 semanas. Una vez finalizado el tratamiento de quimioterapia, las pacientes sin PE recibieron 1 500 mg de durvalumab cada 4 semanas con comprimidos de placebo de olaparib dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la PE.

- Brazo C (quimioterapia basada en platino + durvalumab + olaparib): Quimioterapia basada en platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con 1 120 mg de durvalumab cada 3 semanas. Una vez finalizado el tratamiento de quimioterapia, las pacientes sin PE recibieron 1 500 mg de durvalumab cada 4 semanas con 300 mg de olaparib comprimidos dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la PE.

Las pacientes que suspendieron cualquiera de los medicamentos por razones distintas a la PE, podían continuar el tratamiento con el otro medicamento si fuera apropiado según las consideraciones de toxicidad y el criterio del investigador. El tratamiento continuó hasta la PE definida por RECIST v1.1 o toxicidad inaceptable. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante las primeras 18 semanas tras la aleatorización y posteriormente cada 12 semanas.

El objetivo principal del estudio fue demostrar la eficacia del brazo B frente al A, y la eficacia del brazo C frente al A. La variable principal fue la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), determinada mediante la evaluación del investigador utilizando RECIST 1.1. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad con un análisis de la SLP según un Comité de Revisión Independiente (CRI). Las principales variables secundarias de eficacia fueron la Supervivencia Global (SG), la Tasa de Respuesta Objetiva (o Global) (TRG), la Duración de la Respuesta (DR) y la SLP2 (tiempo desde la aleatorización hasta cualquier evento de progresión que conlleve una terapia subsecuente). Se llevaron a cabo análisis de la calidad de vida según los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORT QLQ-EN24. Determinar la eficacia del brazo B frente al C, en términos de SLP y SG fueron también objetivos exploratorios del estudio.

El análisis se realizó en la población por intención de tratar (del inglés, *Intention To Treat, ITT*). La fecha corte de datos del análisis primario fue el 12 de abril de 2023. Para la SG, se planificaron dos análisis intermedios y un análisis final por protocolo (del inglés, *Per Protocol, PP*). Se planeó que el primer análisis intermedio de SG se realizara al mismo tiempo que el análisis de la SLP primario, aproximadamente cuando hubieran ocurrido el 74 % de los eventos de SG (es decir, 208 de 280 eventos de SG por comparación). El segundo análisis intermedio se ha planificado para cuando se hayan dado un 87 % de eventos para cada comparación. El análisis final de SG se llevará a cabo cuando se informen 280 eventos (60 % de madurez) para cada comparación y se proyecta que ocurrirá un año después del análisis intermedio 2. Tanto el segundo análisis intermedio como el análisis final forman parte de estudios post-autorización de eficacia que presentará el Titular de Autorización de Comercialización (TAC).

El análisis de las variables por multiplicidad se ha ajustado al error de tipo I. El alfa se reparte entre los dos objetivos primarios de análisis de la variable SLP (brazo B frente al A y brazo C frente al A). Si es estadísticamente significativo el alfa se reparte de forma jerárquica para ambas comparaciones.

### Resultados en la población general

De las 718 pacientes aleatorizadas, 241 fueron aleatorizadas al brazo A, 238 al brazo B y 239 al brazo C. Se ha observado un ligero desequilibrio entre los brazos de tratamiento con respecto a la proporción de pacientes que iniciaron el tratamiento de mantenimiento (es decir, pacientes que recibieron olaparib/placebo). En el brazo A, el 70,1 % de las pacientes aleatorizadas recibieron olaparib placebo, en el brazo B este número fue del 76,9 % y en el brazo C el porcentaje de pacientes que recibieron olaparib fue del 80,3 %. De los 165 pacientes que no iniciaron la fase de mantenimiento, en 67 (41 %) de ellos esto se debió a un evento de SLP durante la fase general del estudio (brazo A: 8,9 %; brazo B: 8,9 %; brazo C: 10,5 %). Al analizar la disposición de las pacientes en relación con la fase de mantenimiento del estudio y el resumen de los sujetos que no recibieron durvalumab/placebo después de suspender la quimioterapia, no se ha identificado una tendencia específica o un motivo adicional de preocupación, pero es difícil dilucidar si los desequilibrios observados se debieron a toxicidad, sospecha de asignación de tratamiento u otros motivos diferentes. En la fecha de corte de datos, 12 de abril de 2023, el 18,2 % de las pacientes en el brazo A, el 31,5 % en el brazo B y el 41,6 % en el brazo C estaban en curso de algún tratamiento.

Con respecto a las características demográficas de las pacientes en los tres brazos de tratamiento, todos los brazos de tratamiento estaban bien equilibrados, con solo una proporción ligeramente mayor de pacientes < 65 años de edad en el brazo C. La mediana de edad en todos los brazos fue de 64 años, con un rango más o menos amplio en cada uno. En la población ITT, hubo 69 (9,6 %) pacientes  $\geq$  75 años de edad. La mayoría de las pacientes eran de raza blanca (57,4 %) y aproximadamente un tercio eran asiáticas. Al ingresar al estudio, el 66,6 % de las pacientes tenían un estado funcional ECOG 0 y el 33,3 % ECOG 1. Los tipos de histología más comunes fueron endometrioides (60,2 %), serosa (21,4 %) y carcinosarcoma (7,1 %), pero también hubo algunos pacientes con histología epitelial mixta (4 %), otra (2,8 %), de células claras (2,6 %), indiferenciada (1,7 %) o mucinosa (0,1 %). En general, el 52,8 % de las pacientes aleatorizadas presentaron enfermedad recurrente y el 47,2 % fueron diagnosticados recientemente. El estado de MMR se determinó de forma centralizada mediante inmunohistoquímica. De un total de 718 pacientes aleatorizadas en el ensayo, 575 (80 %) pacientes eran MMR competente (pMMR) y 143 (20 %) pacientes eran MMR deficiente (dMMR). Como el estado

de MMR fue un factor de estratificación, éste estuvo bien equilibrado entre los brazos de tratamiento. La distribución de los diferentes pacientes pMMR y dMMR en los distintos brazos fue la siguiente: pacientes pMMR en el brazo A había  $n = 192$  (79,7 %), en el brazo B  $n = 192$  (80,7 %) y en el brazo C  $n = 191$  (79,9 %), y pacientes dMMR en el brazo A había  $n = 49$  (20,3 %),  $n = 46$  (19,3 %) en el brazo B, y  $n = 48$  (20,1 %) en el brazo C.

En general, el estado de expresión de PD-L1 fue positivo ( $\geq 1\%$ ) para el 67,3 % de las pacientes y negativo ( $< 1\%$ ) para el 30,4 %. Se observaron algunos desequilibrios entre los tres brazos de tratamiento, ya que se incluyó un porcentaje ligeramente mayor de pacientes positivos para PD-L1 en el brazo B (71,4 %) en comparación con el brazo A (67,6 %) y el brazo C (62,8 %). En cuanto al estado de mutación en el sistema de reparación por Recombinación Homóloga (HRR, del inglés, *Homologous Recombination Repair*) nuevamente se encontraron algunos desequilibrios entre los brazos. En general, el 13,5 % de las pacientes aleatorizadas eran HRRm y el 57,2 % no, pero debe tenerse en cuenta que el 29,2 % tenía un estado de HRR desconocido. El porcentaje más alto de pacientes con HRRm se encontraba en el brazo C, pero también el porcentaje más alto de pacientes sin mutación HRR, ya que este fue el grupo de tratamiento con un menor número de pacientes con estado desconocido (24,7 %). Hubo 42 (5,9 %) pacientes con mutación BRCA1/BRCA2.

La mediana de la SLP fue de 10,2 meses en el brazo B (IC del 95 %: 9,7; 14,7) en comparación con 9,6 meses (IC del 95 %: 9,0; 9,9) en el brazo A. Y la mediana de la SLP en el brazo C fue de 15,1 meses (IC del 95 %: 12,6; 20,7). El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en la población ITT, para las pacientes tratadas con el brazo B en comparación con el brazo A, con un cociente del riesgo, *Hazard Ratio* (HR) de 0,71 (IC del 95 %: 0,57, 0,89; valor de  $p = 0,003$ ) y para las pacientes tratadas con el brazo C en comparación con el brazo A, el HR fue de 0,55 (IC del 95 %: 0,43; 0,69; valor de  $p = < 0,0001$ ). El HR exploratorio de la comparación entre el brazo C y el brazo B fue de 0,78 (IC del 95 %: 0,61; 0,99). Las curvas de KM comenzaban a separarse aproximadamente a los 6 meses (Ver Figura 1 del Anexo).

Se planificaron varios análisis de sensibilidad para la SLP. La SLP se evaluó mediante un CRI, y mostró resultados consistentes con la evaluación del investigador. Para la comparación del brazo B frente a A, la SLP según la estimación puntual de HR según CRI fue de 0,74 (IC del 95 %: 0,58; 0,94) mientras que fue de 0,71 (IC del 95 %: 0,57, 0,89) según la evaluación del investigador. Para la comparación entre el brazo C y el brazo A, la SLP según la estimación puntual de un CRI fue de 0,55 (IC del 95 %: 0,42; 0,70), casi idéntica a la evaluación del investigador (HR = 0,55; IC del 95 %: 0,43; 0,69).

En los análisis de subgrupos de la SLP, los subgrupos mostraron resultados consistentes con los de la población general. El beneficio pareció ser ligeramente superior en ambas comparaciones para las pacientes recién diagnosticadas en comparación con las pacientes con enfermedad recurrente. Las diferencias más relevantes con respecto a los análisis de subgrupos se observaron para la subpoblación según estado MMR. El TAC ha justificado el balance beneficio/riesgo del tratamiento con el brazo B y el brazo C en los subgrupos de dMMR y pMMR, respectivamente, y en consecuencia se restringió la indicación terapéutica reclamada para el brazo B a la subpoblación dMMR y el brazo C para las pacientes con tumores pMMR. Los datos en función de la subpoblación MMR se presentan en una sección dedicada a tal fin en este apartado de eficacia. Otros subgrupos analizados fueron el estado HRR mutado o no y las mutaciones en BRCA.

En el momento del análisis de la SLP (12 abril de 2023), con 199 eventos de 718 pacientes (27,7 % de madurez entre los tres brazos) se llevó a cabo el análisis de la SG. En este análisis, no se cumplieron los umbrales estadísticos predefinidos para la superioridad del brazo B frente al A, y del C frente al A, por lo que será necesario un segundo análisis intermedio. En la comparación B frente a A la estimación puntual de HR de la SG fue de 0,77 (IC del 95 %: 0,56; 1,07), mientras que la HR fue de 0,59 (IC del 95 %: 0,42; 0,83) para la comparación de C frente a A. En cualquiera de los brazos B y C, las medianas de las SG no se habían alcanzado frente a 25,9 meses en el brazo A. El seguimiento medio fue de 17,1 meses en el brazo B, de 17,5 meses en el brazo C y de 16,4 meses en el brazo A. Se necesitan resultados actualizados de SG para caracterizar mejor la eficacia.

Los análisis de la SG en función de subgrupos en el momento de fecha de corte de datos (12 de abril de 2023) no se realizaron ya que los análisis no estaban predefinidos para ese momento según el plan de análisis estadístico, y se habían planificado para el análisis final con una mayor madurez. Sin embargo, durante el procedimiento, el TAC proporcionó análisis de subgrupos exploratorios *post-hoc* en función de la expresión PD-L1, HRRm y BRCAm.

En otros criterios de valoración secundarios se observó la misma tendencia a favor del grupo experimental, en particular con el brazo C. La TRG fue del 55,1 % en el brazo A, del 61,9 % en el grupo brazo B y del 63,6 % en el brazo C, con unas razones de probabilidades (*Odds Ratio*, OR) del brazo B frente al brazo A de 1,32 (IC del 95 %: 0,89; 1,98) y de 1,44 (IC del 95 %: 0,95; 2,18) del brazo C frente al A respectivamente. La mediana de la DR fue de 7,7 meses en el brazo A, de 13,1 meses en el brazo B y de 29,9 meses en el brazo C. La SLP2 con 245 eventos notificados en todos los brazos de tratamiento (34,1 % de madurez) presentó resultados favorables (no significativo) entre el brazo B en comparación con el brazo A (HR = 0,80; IC del 95 %: 0,59; 1,07), pero el beneficio fue mayor en la comparación entre el brazo C y el brazo A (0,55; IC del 95 %: 0,40; 0,76). Con respecto a las variables de calidad de vida analizadas como objetivos secundarios, las tasas de cumplimiento del cuestionario EORTC QLQ-C30 fueron del 82,1 % para el brazo A, del 84,7 % para el brazo B, y del 87,3 % para el brazo C, pero disminuyeron con el tiempo. No hubo diferencias relevantes en el estado de salud global, ya que los IC de cada uno de los brazos eran solapantes lo cual dificulta la extracción de conclusiones. Para el síntoma de náuseas/vómitos, hubo un deterioro inicial que empeoró aún más durante el mantenimiento en el brazo C. Con respecto a los síntomas evaluados con la variable EORTC QLQ-EN24, la mayoría de las diferencias observadas no se consideraron clínicamente significativas, excepto en lo que se refiere al cambio del gusto.

### Resultados en subpoblaciones

#### *Pacientes con cáncer de endometrio MMR deficiente (dMMR) (Brazo B) (subgrupo predefinido)*

Entre las pacientes dMMR, las características demográficas y basales estuvieron generalmente bien equilibradas entre los brazos de tratamiento. Los datos demográficos basales en los tres brazos fueron los siguientes: mediana de edad de 62 años (intervalo: 34 a 85), 41 % de  $\geq 65$  años, 1,5 % de  $\geq 75$  años, 62 % blancas, 29 % asiáticas y 2 % negras o afroamericanas. Las características de la enfermedad fueron las siguientes: estado funcional ECOG de 0 (58 %) o 1 (42 %), 46 % de nuevo diagnóstico y 54 % con enfermedad recurrente. Los subtipos histológicos fueron endometriode (83 %), epitelial mixto (5 %), seroso (3 %), carcinosarcoma (3 %), indiferenciado (2 %) y otro (3 %).

Los resultados en pacientes dMMR se resumen en la Tabla 2 y la Figura 2 del Anexo. La mediana de la SLP en pacientes dMMR no se alcanzó en el brazo de quimioterapia basada en platino + durvalumab (brazo B) y fue de 7 meses en el grupo de quimioterapia basada en platino (brazo A). El beneficio se ha observado en el brazo B frente al brazo A (HR = 0,42; IC del 95 %: 0,22; 0,80). Entre el brazo C y el brazo A, el HR fue de 0,41 (IC del 95 %: 0,21; 0,75), estos resultados no fueron estadísticamente significativos y por ello la indicación en esta población se ha delimitado a la combinación de quimioterapia basada en platino y durvalumab, sin necesidad de añadir olaparib.

En el momento del análisis de la SLP, los datos intermedios de SG tenían una madurez del 26 % con acontecimientos en 25 de las 95 pacientes tratadas del brazo B y del brazo A; HR = 0,34; IC del 95 %: 0,13; 0,79, 7 (15,2 %) eventos en el brazo B y 18 (36,7 %) eventos en el brazo A.

#### *Pacientes con cáncer de endometrio MMR competente (pMMR) (Brazo C) (subgrupo predefinido)*

Entre las pacientes pMMR, las características demográficas y basales estuvieron generalmente bien equilibradas entre los brazos de tratamiento. Los datos demográficos basales en los tres brazos fueron los siguientes: mediana de edad de 64 años (intervalo: 22 a 86), 48 % de  $\geq 65$  años, 8,1 % de  $\geq 75$  años, 56 % blancas, 30 % asiáticas y 6 % negras o afroamericanas. Las características de la enfermedad fueron las siguientes: ECOG de 0 (69 %) o 1 (31 %), 47 % de nuevo diagnóstico y 53 % con enfermedad recurrente. Los subtipos histológicos fueron endometriode (54 %), seroso (26 %), carcinosarcoma (8 %), epitelial mixto (4 %), de células claras (3 %), indiferenciado (2 %), mucinoso (< 1 %) y otro (3 %).

Los resultados en las pacientes pMMR se resumen en la Tabla 3 y la Figura 2 del Anexo. Para la indicación en la subpoblación pMMR, se ha observado un beneficio en términos de SLP para el brazo C sobre el A (HR = 0,57; IC del 95 %: 0,44; 0,73), con unas medianas SLP de 15,0 meses frente a 9,9 meses, respectivamente. Entre el brazo B y el brazo A, se observó una mejoría en la SLP en las pacientes del brazo B (HR = 0,77; IC del 95 %: 0,60; 0,97), aunque casi no había diferencia entre las medianas de SLP (9,9 vs 9,7 meses) y las curvas KM mostraron una separación tardía, por lo que aún y a pesar de ser significativo, y teniendo en cuenta el resultado en términos de SLP de la combinación con olaparib, es la combinación del brazo C la que se ha justificado y dispone por lo tanto de indicación en esta población pMMR.

En lo que respecta a la SG, el HR fue de 0,69 (IC del 95 %: 0,47, 1,00), aunque con un bajo número de eventos notificados (46 [24,1 %] en el brazo C y 64 [33,3 %] en el brazo A), lo que representa una madurez aproximada del 29 %. No se pudo observar ningún beneficio con el brazo B frente al A (HR = 0,91; IC del 95 %: 0,64; 1,30).

#### *Otros subgrupos (no predefinidos)*

- Expresión PD-L1: En la SLP, el mayor beneficio se observó para el subgrupo PD-L1 positivo (punto de corte del 1 %) siendo la estimación puntual de HR para el grupo PD-L1 positivo de 0,63 (IC del 95 %: 0,48; 0,83) entre el brazo B y el A; y de 0,42 (IC del 95 %: 0,31; 0,57) entre el brazo C y A. Para el subgrupo PD-L1 negativo, los resultados fueron de 0,89 (IC del 95 %: 0,59; 1,34) y de 0,80 (IC del 95 %: 0,55; 1,16) respectivamente. En la SG, estos resultados fueron para el subgrupo PD-L1 positivo de 0,65 (IC del 95 %: 0,44; 0,97) para la comparación entre el brazo B y el A; y de 0,42 (IC del 95 %: 0,26; 0,67) para la comparación entre el brazo C y el A; y para el subgrupo PD-L1 negativo, la estimación puntual de HR fue 1,19 (IC del 95 %: 0,65; 2,16) entre el brazo B y el A, y de 0,99 (IC del 95 %: 0,56; 1,74) entre el brazo C y el A, respectivamente. Cabe mencionar que de los 143 pacientes asignados al azar en la subpoblación dMMR, la mayoría de las pacientes (80 %; 114/143) fueron PD-L1 positivas y había muy pocas pacientes PD-L1 negativas.
- Mutación en el sistema HRR: Los resultados para los subgrupos con el sistema de reparación HRR mutado (HRRm) y sin mutación son en general consistentes con el análisis primario de la SLP, aunque hubo un bajo número de eventos en las pacientes HRRm. Se observó un beneficio estadísticamente significativo entre la comparación del brazo C y el brazo A en pacientes HRRm (HR = 0,30; IC del 95 %: 0,15; 0,58), que no se observó entre el brazo B y A. Para el subgrupo no HRRm, se observaron resultados similares a los observados en la población ITT para las comparaciones de B y C frente a A.
- También se realizó un análisis exploratorio de subgrupos por estado de BRCA mutado dentro de la subpoblación predefinida como dMMR o pMMR, y se observó que había más pacientes BRCAm en la subpoblación dMMR que en la pMMR (12,6 % frente a 4 %). En cualquier caso, el pequeño tamaño de la muestra en el subgrupo BRCAm (41 [5,7 %]) impide la extracción de conclusiones. Se informaron resultados similares a los observados en la población ITT para los brazos de tratamiento B y C frente a A en este subgrupo.

## Seguridad

El perfil de seguridad de durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino (paclitaxel y carboplatino) seguida de durvalumab de mantenimiento como monoterapia o en combinación con olaparib en pacientes con CE avanzado o recurrente de diagnóstico reciente se basa en los resultados del estudio fundamental en curso *DUO-E*, utilizando los datos de la primera fecha de corte, 12 de abril de 2023 (a menos que se especifique lo contrario) con datos de seguridad agrupados de soporte de diferentes estudios tanto de durvalumab como de olaparib. Los datos de seguridad proceden de 709 pacientes que recibieron tratamiento en el estudio *DUO-E*. En la fase general del estudio, 236 pacientes el brazo A, 235 pacientes el brazo B y 238 pacientes el brazo C. En la fase de mantenimiento, 169 pacientes el brazo A, 183 pacientes el brazo B y 192 pacientes el brazo C. La evaluación de la seguridad también está respaldada por los datos del grupo pantumoral de durvalumab (N = 4 045), el grupo de comprimidos de olaparib 300 mg dos veces al día (N = 3 556), el grupo de dosis terapéutica combinada de olaparib en monoterapia (N = 4 499) y los

datos del programa clínico completo de olaparib (N = 21 793, a fecha de 15 de junio de 2023). Es importante señalar que los datos de seguridad agrupados representan un grupo heterogéneo de pacientes con diferentes indicaciones y regímenes en comparación con las pacientes del EC *DUO-E*.

En general, en los tres brazos de tratamiento de *DUO-E*, los eventos adversos (EA) notificados con mayor frecuencia (todos los grados/grado 3 o 4) fueron eventos hematológicos y gastrointestinales. Los EA más frecuentes (> 20 %) en el brazo C fueron anemia (61,8 %), náuseas (54,6 %), fatiga (54,2 %), neuropatía periférica (51,7 %), alopecia (50,8 %), neutropenia (39,5 %), estreñimiento (32,8 %), trombocitopenia (29,8 %), diarrea (28,2 %), vómitos (25,6 %), artralgia (24,4 %), erupción cutánea (23,5 %), dolor abdominal (23,5 %), disminución del apetito (23,1 %) y leucopenia (20,2 %). Los EA de grado  $\geq 3$  más frecuentes (> 2 %) fueron neutropenia (25,2 %), anemia (23,5 %), leucopenia (6,7 %), trombocitopenia (5,9 %), fatiga (5,5 %), neutropenia febril (3,4 %), náuseas (2,9 %), aspartato aumento de la aminotransferasa/aumento de la alanina aminotransferasa (2,9 %) y neuropatía periférica (2,5 %). El tipo y la incidencia de EA fueron generalmente comparables entre el brazo C y el A y las diferencias fueron generalmente consistentes con los perfiles de seguridad establecidos de durvalumab y olaparib hasta la fecha. En la fase de mantenimiento, los EA notificados con una frecuencia más alta (diferencia de  $\geq 5$  % de pacientes) en el brazo C frente al brazo A fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de olaparib. La incidencia de los EA más comunes en el estudio *DUO-E* fue generalmente más alta que en el grupo pantumoral de durvalumab, lo que parece razonable ya que los estudios agrupados no incluyeron pacientes que recibieron quimioterapia estándar con platino.

El número de pacientes con EA que llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio fue del 18,6 % en el brazo A, del 20,9 % en el brazo B y del 24,4 % en el brazo C. La interrupción de durvalumab/placebo debido a EA fue similar en los dos grupos de tratamiento. En cuanto a olaparib/placebo, hubo más interrupciones debido a un EA en el brazo C que recibió olaparib. La frecuencia de interrupción del estándar de tratamiento (SoC) fue similar en los dos grupos de tratamiento. Los EA más comunes ( $\geq 2$  % en cualquier grupo de tratamiento) que llevaron a la interrupción de cualquier tratamiento del estudio fueron anemia, reacciones relacionadas con la infusión, neuropatía periférica y neumonitis. No se produjo ningún EA que llevara a la interrupción de cualquier tratamiento del estudio con una diferencia  $\geq 5$  % entre los grupos de tratamiento. En general, en el estudio, los EA que provocaron retrasos o interrupciones de la dosis de durvalumab/placebo fueron mayores en los brazos B y C en comparación con el brazo A (48 % y 55 % frente a 38 %).

○ EA grado 3 o 4: se notificaron EA de grado 3 o 4 en todos los brazos de tratamiento en más del 50 % de las pacientes. En el estudio en general, los EA de grado 3 o 4 fueron similares entre los brazos B (56,4 %) y A (54,9 %), pero se notificaron en más pacientes del brazo C (67,2 %). La anemia y la neutropenia se produjeron con una frecuencia más alta ( $\geq 5$  % de diferencia) en el brazo C en comparación con el A y el B; no se notificaron EA de grado 3 o 4 con una frecuencia  $\geq 5$  % más alta en el brazo B en comparación con A. En la fase de mantenimiento, la incidencia fue del 16,9 %, 16,0 % y 41,7 % para los brazos B, A y C, respectivamente. Los EA más frecuentes de grado 3 o 4 (> 5 %) en el brazo A fueron disminución del recuento de neutrófilos (15,3 %), anemia (14,8 %) y neutropenia (5,9 %); en el brazo B fueron anemia (16,2 %), disminución del recuento de neutrófilos (11,5 %) y neutropenia (8,5 %); y en el grupo brazo C fueron anemia (23,5 %), disminución del recuento de neutrófilos (13,4 %) y neutropenia (11,8 %). En la fase de mantenimiento, solo en el brazo C se notificó anemia (18,8 %) con una frecuencia  $\geq 5$  % mayor. En la fase general, se observó una mayor incidencia de eventos de grado 3 o 4 máximos en el brazo C y en el brazo B con respecto al grupo pantumoral de durvalumab y son reacciones adversas normalmente asociadas con la quimioterapia y/o el olaparib, respectivamente. En la fase de mantenimiento de *DUO-E*, la incidencia de EA grado 3-4 en el brazo B fue similar en comparación con el grupo pantumoral de durvalumab, pero esto no ocurrió en el brazo C. En la fase de mantenimiento, la incidencia de EA del brazo C fue similar a la del grupo de olaparib 300 mg.

○ EA graves (EAG) y fallecimientos: Un tercio de las pacientes de todos los brazos de tratamiento notificaron EAG en un número similar de pacientes en los brazos A y B, con una incidencia ligeramente superior en el brazo C (30,9 %

frente a 31,1 % frente a 35,7 %, respectivamente). Los EAG notificados con mayor frecuencia ( $\geq 2$  %) fueron anemia neutropenia febril, infección del tracto urinario, hiponatremia y vómitos. En la fase de mantenimiento, aunque la frecuencia de EAG fue menor que en el estudio general, más pacientes en el brazo C tuvieron EAG en comparación con los brazos B y A (21,9 % frente a 12 % frente a 11,2 %, respectivamente). El tipo de EAG notificados en la fase de mantenimiento del brazo B y del brazo C fueron generalmente consistentes con el perfil de seguridad conocido de durvalumab y olaparib 300 mg respectivamente, con algunas excepciones. El número de pacientes con EA con resultado de muerte en el estudio *DUO-E* fue del 3,4 % (n = 8) en el brazo A, del 1,7 % (n = 4) en el brazo B y del 2,1 % (n = 5) en el brazo C. El investigador no consideró que ninguno de estos eventos estuviera relacionado causalmente con el tratamiento del estudio. De estos, 5 pacientes murieron durante la fase de mantenimiento del *DUO-E*. Hasta la fecha de corte de datos actualizada (18 de octubre de 2023), han muerto 48 pacientes adicionales, siendo el número total de muertes de 247, de las cuales debidas a PE fueron 43 de 48. Cinco pacientes murieron después del final del período de seguimiento de seguridad: 2 pacientes en el brazo A (causa desconocida), 2 pacientes en el brazo B (debido a paro cardíaco y shock séptico) y 1 paciente en el brazo C (causa desconocida).

○ EA de especial interés: los EA de especial interés de olaparib incluyen SMD y LMA, neoplasias malignas primarias nuevas y neumonitis. Los EA de especial interés de durvalumab incluyen EA con un posible mecanismo inflamatorio o inmunomediado (es decir, neumonitis, eventos hepáticos, diarrea/colitis, perforaciones intestinales, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, eventos hipertiroideos, hipofisitis, eventos hipotiroideos, tiroiditis, eventos renales, dermatitis/erupción, eventos pancreáticos, miocarditis, miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, miositis, reacciones a la infusión/hipersensibilidad y otros raros/misceláneos). Entre estos, los EA inmunomediados se identificaron según reglas programáticas que consideraron intervenciones que involucraban terapia con esteroides sistémicos, uso de inmunosupresores y/o terapia endocrina.

○ Descripción de EA seleccionados:

- La anemia hemolítica autoinmune (AHA) y la aplasia pura de glóbulos rojos son riesgos potenciales asociados con la combinación de durvalumab y olaparib. Hubo 2 notificaciones de AHA y una de anemia hemolítica para la combinación de durvalumab y olaparib en el brazo C, y 1 en el brazo B, los casos fueron EAG y se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio. Se observaron tres eventos de AHA en el estudio *DUO-E* (1 en el brazo B y 2 en el brazo C). En la fecha de actualización de datos, 18 de octubre de 2023, todos los eventos de AHA/anemia hemolítica se habían "recuperado/resuelto" o "resuelto con secuelas". Se ha incluido una advertencia en la FT debido al riesgo (potencial) de AHA con la combinación de durvalumab y olaparib.

- Neoplasias malignas primarias: se consideran un riesgo potencial importante para olaparib. En *DUO-E*, se notificaron en un número similar de pacientes en el brazo B (1 paciente [0,4 %]), el brazo C (2 pacientes [0,8 %]) y el brazo A (3 pacientes [1,3 %]). Solo se produjo un evento en la fase de mantenimiento en el brazo C y la incidencia general fue inferior al 1,5 % y equilibrada en todos los brazos de tratamiento. No se reportaron casos de SMD o LMA en ninguno de los tres brazos a fecha de corte de datos 12 de abril de 2023.

- Los EA inmunomediados: en la fase general del estudio *DUO-E*, en consonancia con el mecanismo de acción de durvalumab, la incidencia fue mayor en los brazos B (28,1 %) y C (23,5 %) con respecto al brazo A (6,8 %). Los principales contribuyentes fueron hipotiroidismo y dermatitis/erupción. Se trata de EA generalmente de grado 1 o 2, y no graves; ningún EA inmunomediado tuvo como resultado de evento la muerte. En la fase de mantenimiento, fueron similares en los brazos B y C (14,8 % y 14,1 %, respectivamente) y se notificaron en más pacientes que en el brazo A (3,6 %). La neumonitis es un EA del carboplatino, paclitaxel y durvalumab y un riesgo potencial para olaparib. En la sección de FT de olaparib se incluye como advertencia. En la fase general, hubo más eventos de neumonitis en los brazos B (4 [1,7 %]) y C (12 [5 %]) que en el brazo A (1 [0,4 %]). En el estudio *DUO-E*, olaparib solo se administró durante la fase de mantenimiento y la mayoría de los eventos ocurrieron durante esa fase. La frecuencia de eventos de neumonitis en el brazo C fue mayor que la observada con olaparib en monoterapia (1,1 % en los datos agrupados de

olaparib), lo que no es inesperado teniendo en cuenta el efecto añadido de durvalumab. Sin embargo, dado que otros factores de confusión (potenciales) estaban presentes en varios pacientes de los 13 casos de neumonitis notificados en el brazo C, es difícil determinar si podría estar relacionado con el tratamiento con olaparib. En el ensayo *DUO-E*, de las 238 pacientes tratadas en el brazo C, se produjo erupción inmunomediada en 8 (3,4 %) pacientes, de grado 3 en 2 (0,8 %) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 155 días (intervalo: 2-308 días). Hubo resolución en las 8 pacientes. En la FT de durvalumab <sup>(28)</sup> se puede consultar la descripción de otros EA inmunomediados que se han dado en otras patologías en las que se utilizaba durvalumab en monoterapia o en combinación. Con otros inhibidores de los puntos de control inmunitario también se ha reportado la aparición de insuficiencia pancreática exocrina.

- Reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad/anafilaxis en *DUO-E*, estos EA fueron comparables entre los brazos de tratamiento: 15 pacientes (6,4 %) en el brazo B, 14 pacientes (5,9 %) en el brazo C y 24 pacientes (10,2 %) en el brazo A en la fase general del estudio. En la fase de mantenimiento, un paciente en el brazo B, 3 pacientes en el brazo C y 2 pacientes en el brazo A presentaron este EA. Solo en el brazo A los eventos fueron  $\geq 3$  (reacción anafiláctica). Los EA de reacción de hipersensibilidad/anafiláctica fueron ligeramente más altos en el brazo C en comparación con los brazos B y A (14 [5,9 %] frente a 8 [3,4 %] frente a 9 [3,8 %], respectivamente).

○ **Valores de laboratorio:** se produjo un aumento en los niveles de creatinina que es una RAM conocida del carboplatino, paclitaxel, durvalumab y olaparib. Dos pacientes tuvieron eventos de lesión hepática inducida por fármacos durante la fase de quimioterapia; un paciente del brazo B y otro del C. La lesión hepática inducida por fármacos es una reacción adversa al medicamento de olaparib notificada en el entorno posterior a la comercialización.

○ **Inmunogenicidad:** en el caso de las pacientes que presentaron anticuerpos anti-medicamento de durvalumab, los EA observados fueron consistentes con los observados en pacientes tratados con durvalumab en estudios anteriores.

○ **Reacciones Adversas al Medicamento (RAM):** no se identificaron nuevas RAM específicas para durvalumab y olaparib según los datos del estudio *DUO-E*. La aplasia pura de glóbulos rojos se ha identificado como RAM para la combinación de olaparib + durvalumab pero no en monoterapia con cualquiera de los componentes.

Seguridad en pacientes  $\geq 65$  años: hubo pocos pacientes  $\geq 75$  años, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela. En el estudio *DUO-E* en la fase general, en el brazo C, una mayor proporción de pacientes de  $\geq 65$  a  $< 75$  (71,8 %) y  $\geq 75$  años (68,4 %) experimentaron eventos en comparación con el grupo  $< 65$  años (64,2 %). En general, los perfiles de seguridad en los grupos de edad  $< 65$  años y 65 a 74 años fueron generalmente comparables, con algunas diferencias en algunos EA. En Los brazos B y C, la mayor proporción de EA con un resultado de muerte ocurrió en el grupo de edad  $\geq 75$  años; sin embargo, en el brazo A no hubo una diferencia notable entre los grupos de edad  $\geq 65$  a  $< 75$  años y  $\geq 75$  años. Para los EAG, la mayor proporción de estos se dió en el grupo de edad  $\geq 65$  a  $< 75$  años en los brazos A y C.

Subgrupos: los datos de seguridad se analizaron según la expresión de PD-L1 y el estado de MMR y, en general, fueron comparables al perfil de seguridad de la población ITT general.

## Discusión

Durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de un tratamiento de mantenimiento con durvalumab en monoterapia o en combinación con olaparib se considera una nueva opción de tratamiento en primera línea de pacientes con CE avanzado o recurrente. Los datos de eficacia y seguridad proceden principalmente del estudio *DUO-E*.

El EC es un fase III, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, realizado en 22 países y con la población española representada. El diseño del estudio se considera apropiado, y la población se considera representativa de las pacientes de la práctica clínica habitual, con una población heterogénea en lo que se refiere a la expresión de diferentes

biomarcadores (como MMR, HRR, PD-L1), característica propia de la patología. En este sentido conviene recordar que esta heterogeneidad tumoral hace compleja la identificación de poblaciones menores de células tumorales que puedan tener un impacto en el diagnóstico, el pronóstico y las decisiones terapéuticas de las pacientes con CE <sup>(32)</sup>.

En lo que respecta a la selección de las variables para la medida del efecto en eficacia, se consideran apropiadas, no obstante, la SLP fue evaluada por el investigador, y lo preferible hubiera sido disponer de los resultados de la evaluación realizada por un CRI para la solicitud de la indicación, aun y cuando se presentó como análisis de sensibilidad. No obstante, conviene mencionar que la variable fue aceptada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés, *European Medicines Agency*) tras una asesoría científica, teniendo en cuenta también que el EC estaba diseñado como doble ciego <sup>(28)</sup>. Como variable de supervivencia la SG se considera el *gold standard*, aunque se aprecian las limitaciones de utilizarla, en particular porque requiere mayores tiempos de seguimiento, por ello, el haberla considerado como variable secundaria es apropiado, a pesar de que los resultados en esta no han sido lo suficiente maduros y se requiere de un mayor seguimiento para extraer conclusiones.

En la fecha de corte de datos (12 de abril de 2023), la nueva combinación de tratamientos demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP, en la población ITT, para las comparaciones realizadas entre el brazo B y el A y el brazo C y A. Como parte de los análisis exploratorios (predefinidos y estratificados según el estado MMR), con la quimioterapia basada en platino en combinación con durvalumab (brazo B) seguida de monoterapia de mantenimiento con durvalumab en pacientes con tumores dMMR, se observó también un beneficio estadísticamente significativo en la SLP (HR = 0,42; IC del 95 %: 0,22; 0,80), y a pesar de que los resultados son aún muy inmaduros con respecto a la SG, y aún se dispone de pocos eventos (7 (15,2 %) eventos en el brazo B, y 18 (36,7 %) en el brazo A), los datos disponibles indican que la medida del efecto en la SG no es detrimental (HR = 0,34; IC del 95 %: 0,13; 0,79). En la subpoblación pMMR, con la combinación de durvalumab con olaparib en combinación con quimioterapia (brazo C) frente a quimioterapia, se observó también un beneficio en términos de SLP (HR = 0,57; IC del 95 %: 0,44; 0,73). Y al igual que en la otra subpoblación, se ha observado una tendencia positiva para la SG (HR = 0,69; IC del 95 %: 0,47; 1,00) aunque, todavía con un bajo número de eventos notificados. La indicación se restringió en estas subpoblaciones en base a la combinación que probó resultados estadísticamente significativos en la SLP, en el caso de la población dMMR la adición de olaparib no mejoró los resultados de supervivencia, y en el caso de la pMMR al contrario, ya que el beneficio del brazo B frente al A se consideró modesto. La justificación biológica del tratamiento combinado de durvalumab con olaparib no se ha esclarecido en profundidad. Se ha descrito que olaparib podría mejorar la respuesta inmunitaria antitumoral al activar la vía STING y producir INF- $\gamma$ , y en consecuencia, producir un aumento de la actividad de células T que mejore la actividad de los inhibidores de puntos de control inmunitario como durvalumab <sup>(33)</sup>. Esto está en consonancia con el hecho de que la combinación de quimioterapia con durvalumab no parece que haya mejorado los propios resultados de la monoterapia.

En este sentido, con respecto a otro marcador como son las mutaciones en el sistema HRR, y específicamente BRCAm, estos se consideran factores predictivos conocidos de respuesta a inhibidores de PARP como olaparib. Los análisis de otros subgrupos por expresión de marcadores como PD-L1 o BRCA fueron realizados de forma exploratoria, ya que estos grupos no se utilizaron para estratificar la población, y hay un número no despreciable de pacientes cuyo estado de HRRm era desconocido y ya se han identificado algunos desequilibrios entre los brazos de tratamiento, lo que dificulta bastante la interpretación de estos análisis. La inmunoterapia funciona en varios tipos de cáncer, por ello cada vez se plasma en más documentos de consenso la necesidad de explorar la relación entre las mutaciones en MSI/MMR y la expresión de PD-1/PD-L1 y otros marcadores de respuesta a la inmunoterapia. No obstante, en el caso de tumores MSI, por lo general, no se requiere más análisis de expresión para recibir inmunoterapia. En una revisión sistemática realizada por ESMO <sup>(34)</sup>, se observó que en carcinomas endometrioides, la inestabilidad por MSI y PD-1/PD-L1 solo se observa en el 3,1 % de los tumores, y esto es debido a que la expresión de PD-1/PD-L1 varía mucho en función del tumor. En los análisis de subgrupos por población que se llevaron a cabo de forma exploratoria, la mayoría de las pacientes dMMR (pero también pMMR) eran PD-L1 positivas, además, lo que, si se observó, aunque los resultados deben

interpretarse con cautela (dado que estos subgrupos no estaban preespecificados en el ensayo y los resultados son inmaduros), es que parece que no se ha observado ningún beneficio con ninguna de las combinaciones de tratamiento en las pacientes PD-L1 negativas. Se observó un mayor beneficio en las pacientes recién diagnosticadas en comparación con las pacientes con enfermedad recurrente, lo cual era esperable, por la propia progresión de la enfermedad.

Otros criterios de valoración secundarios mostraron la misma tendencia a favor de los brazos experimentales. Debido a la inmadurez de los datos de SG en la población global, el TAC presentará los resultados de SG de su evaluación subsecuente intermedia y final para caracterizar mejor la eficacia a largo plazo de durvalumab y olaparib en el tratamiento de primera línea del CE. Los datos de calidad de vida no indicaron diferencias relevantes entre los brazos de tratamiento.

En lo que respecta al perfil de seguridad de durvalumab más quimioterapia seguido de durvalumab como monoterapia o en combinación con olaparib durante la fase de mantenimiento, éste fue generalmente consistente con el perfil de seguridad establecido de durvalumab, olaparib y carboplatino/paclitaxel. Sin embargo, la adición de olaparib a durvalumab durante la fase de mantenimiento implica un aumento de los EA, EA grado 3-4 y EAG. Además, se ha identificado una nueva RAM para la combinación de durvalumab más olaparib que es la aplasia pura de glóbulos rojos. En particular, hasta la fecha de corte de datos, el 12 de abril de 2023, los EA notificados con mayor frecuencia ( $\geq 30\%$ ) en cualquier brazo fueron anemia, alopecia, náuseas, fatiga, estreñimiento, diarrea y artralgia. En el período general de tratamiento con quimioterapia, los EA de grado 3-4 estuvieron balanceados entre los brazos de tratamiento, con una frecuencia algo superior en el brazo C, siendo los más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) la anemia, disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia. Y los EAG se notificaron en un tercio de las pacientes de todos los brazos, siendo los más frecuentes la anemia, la neutropenia febril, las infecciones del tracto urinario, la hiponatremia y los vómitos. El número de EA con resultado de muerte fue bajo en todos los brazos (3,4 %, 1,7 %, y 2,1 % en los brazos A, B, y C respectivamente). El investigador no consideró que ninguno de los eventos estuviera relacionado causalmente con el tratamiento del estudio. Los EA más comunes que llevaron a la interrupción de cualquier tratamiento del estudio fueron anemia, reacciones relacionadas con la infusión, neuropatía periférica y neumonitis. No se notificaron neoplasias del tipo SMD o LMA pero sí neoplasias malignas primarias. El EA de SMD o LMA es un riesgo identificado en el plan de gestión de riesgos de olaparib, y los eventos de este tipo, se están monitorizando, incluyendo los que puedan ocurrir en *DUO-E30* días tras la última dosis del mismo. Con respecto a las neoplasias malignas primarias, la incidencia fue equilibrada en todos los brazos en la fase general y se notificó un caso durante la fase de mantenimiento en el brazo C. Además, la incidencia fue consistente con lo observado en el programa de desarrollo clínico de olaparib. Todo esto podría indicar que no existe una relación de causalidad de las neoplasias primarias con olaparib, aunque como no se disponen de suficientes datos, tampoco se puede descartar un potencial efecto ejercido por el mismo. Hubo más casos de neumonitis en los brazos de tratamiento combinado, en el B y C frente al A, dándose los eventos sobre todo en la fase de mantenimiento. La incidencia de EA inmunomediados fue similar entre los brazos B y C y en cualquier caso mayores que en el brazo A (principalmente debidos a hipotiroidismo y dermatitis/erupción). Además, por último, cabe mencionar los EA que han sido reportados en mayor frecuencia en el brazo C, son la AHA y la aplasia pura de glóbulos rojos.

Las pacientes con CE avanzado (estadio III/IV) o recurrente pueden recibir una combinación de cirugía, radioterapia y terapia sistémica según la extensión de la enfermedad y la práctica clínica. Las pacientes con enfermedad en estadio III y IVA sin tumor residual después de la cirugía se consideran que tienen CE de alto riesgo y generalmente reciben quimioterapia adyuvante con carboplatino y paclitaxel, que se puede administrar con radioterapia de forma concurrente o posterior<sup>(2,19)</sup>. Aunque la combinación de cisplatino-paclitaxel en combinación con doxorubicina tiene una eficacia similar a la de carboplatino-paclitaxel, esta combinación no se considera el estándar de tratamiento debido a su mayor toxicidad.

El estándar de tratamiento actual para el tratamiento de primera línea de pacientes con CE en estadio III y IVA como terapia en primera línea para enfermedad recurrente comprende quimioterapia basada en platino, con la combinación de carboplatino y paclitaxel como el régimen preferido <sup>(2,19,25)</sup> aunque no se dispone de una autorización formal en esta indicación. Tras los resultados del ensayo *GOG-209* (ensayo de fase III, aleatorizado, de no inferioridad y abierto), carboplatino más paclitaxel se consideró el tratamiento de primera línea para el CE avanzada o recurrente <sup>(35)</sup>. En este ensayo se demostró la no inferioridad de carboplatino-paclitaxel frente a paclitaxel-doxorrubicina-cisplatino, tanto para la SG (mediana de 37 frente a 41 meses, respectivamente; HR = 1,002; IC del 90 %: 0,9; 1,12) como para 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-doxorrubicina-cisplatino y en el 6 % de las que recibieron carboplatino-paclitaxel, neuropatía sensitiva de grado > 2 en el 26 % de las pacientes que recibieron paclitaxel-doxorrubicina-cisplatino y en el 20 % de las que recibieron carboplatino-paclitaxel (p = 0,40). Se notificaron también trombocitopenia de grado ≥ 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.

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 dispone de una revisión sistemática y metaanálisis por efectos aleatorios, que tenía como objetivo determinar la eficacia y toxicidad de la terapia con progestinas en etapa avanzada y CE recurrente e investigar el valor de los biomarcadores predictivos <sup>(36)</sup>. La respuesta a la terapia hormonal puede predecirse por la presencia del receptor de estrógenos (RE) y de progesterona (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 26 estudios (1639 pacientes). La TRG del tratamiento con progestinas fue del 30 % (IC del 95 %: 25 a 36), y la tasa de beneficio clínico fue del 52 % (IC del 95 %: 42 a 61). En el CE con PR positivo, la TRG 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 % de las pacientes. Este tratamiento presentó una baja toxicidad y alta TRG en la enfermedad PR positiva, población donde podría obtenerse el mayor beneficio. Sin embargo, no está claro el papel de la expresión de PR en relación con la SLP y la SG, variables que permitirían medir el efecto real de las progestinas en términos de supervivencia. En otras revisiones, el efecto de las progestinas en términos de SG se ha considerado negligible <sup>(37)</sup>, por lo que se requieren más estudios prospectivos que determinen el valor real del tratamiento con progestinas en CE avanzado o recurrente.

En la actualidad se dispone de otros dos medicamentos de inmunoterapia autorizados en la misma indicación que el medicamento objeto de evaluación, durvalumab ± olaparib, y que son los que se consideran comparadores del mismo. En 2023 se publicaron varios estudios que evaluaban la adición de inhibidores de puntos de control inmunitario a la quimioterapia de platino, entre ellos se encuentra pembrolizumab o dostarlimab, iniciados en una pauta de combinación con quimioterapia de carboplatino con paclitaxel, y continuados como monoterapia de mantenimiento. Con ambos tratamientos, tanto dostarlimab como pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel se encuentran autorizados en la población general independientemente del estado MMR, que incluye tanto a la población dMMR como la pMMR.

Los resultados de eficacia de pembrolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino proceden del estudio *KEYNOTE-868 (NRG-GY018)* <sup>(38)</sup>, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en 810 pacientes con CE avanzado o recurrente incluyendo pacientes con tumores con dMMR y pMMR. Entre las 810 pacientes aleatorizadas, 222 (27 %) tenían estado tumoral dMMR y 588 (73 %) tenían estado tumoral pMMR. Las características de la población dMMR fueron: mediana de edad de 66 años; 79 % de raza blanca; 64 % con un estado

funcional ECOG de 0, 33 % con un estado funcional ECOG de 1; el 61 % tenía enfermedad recurrente y el 39 % enfermedad primaria o persistente; el 5 % recibió quimioterapia previa adyuvante y el 43 % recibió radioterapia previa. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometriode (24 % de grado 1, 43 % de grado 2 y 14 % de grado 3), y otros. Las características de la población pMMR fueron: mediana de edad de 66 años; 72 % de raza blanca; 67 % con un estado funcional ECOG de 0, 30 % con un estado funcional ECOG de 1; el 56 % tenía enfermedad recurrente y el 44 % tenía enfermedad primaria o persistente; el 26 % recibió quimioterapia previa adyuvante y el 41 % recibió radioterapia previa. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometriode (17 % de grado 1, 19 % de grado 2 y 16 % de grado 3), seroso (26 %), adenocarcinoma NOS (10 %), y otros. La aleatorización se estratificó según el estado MMR, estado funcional y quimioterapia adyuvante previa. El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la SLP en las pacientes aleatorizadas a pembrolizumab en combinación con quimioterapia comparado con placebo en combinación con quimioterapia en ambas poblaciones dMMR y pMMR. La mediana de seguimiento fue 13,6 meses (rango: 0,6 a 39,4 meses) y 8,7 meses (rango: 0,1 a 37,2 meses) en las poblaciones dMMR y pMMR, respectivamente. En la población dMMR, la mediana de la SLP fue NE (IC del 95 %: 30,7; NE) en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia frente a 8,3 meses (IC del 95 %: 6,5; 12,3) en el brazo placebo con quimioterapia, con un HR de 0,34 (IC del 95 %: 0,22; 0,53; valor de  $p < 0,0001$ ); y en la población pMMR, la mediana de la SLP fue de 13,1 meses (IC del 95 %: 10,6; 19,5) en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia frente a 8,7 meses (IC del 95 %: 8,4; 11,0) en el brazo de placebo con quimioterapia con un HR de 0,57 (IC del 95 %: 0,44; 0,74; valor de  $p < 0,0001$ ). Se realizó un análisis descriptivo no planificado más maduro a solicitud de la EMA, 9 meses de seguimiento adicional desde la fecha de corte inicial. En ese momento, casi todas las pacientes (99,2 %) excepto 3 (0,8 %) en el grupo placebo más quimioterapia suspendieron el tratamiento del estudio, y algunas pacientes recibieron posteriormente inmunoterapia incorporada a su régimen de tratamiento. Dado que este análisis actualizado se realizó después del desenmascaramiento y las pacientes del grupo placebo interrumpieron el estudio y pasaron a recibir un anti-PD-L1, es probable que esto haya introducido un sesgo en la estimación del HR de la SLP a favor del grupo placebo más quimioterapia, especialmente porque las pacientes suspendieron el tratamiento antes de que el investigador evaluara la progresión de la enfermedad. Esto limita la interpretabilidad del análisis actualizado en general. En la población pMMR, los resultados de este análisis mostraron que la SLP empeoró en comparación con el anterior corte de datos, incrementando el HR de 0,57 a 0,74 (IC del 95 %: 0,60; 0,91) lo que se tradujo en un incremento modesto de la mediana de SLP inferior a un mes (11,4 meses frente 10,6). En la población dMMR, las medianas se mantuvieron en línea con el análisis primario, el HR de la SLP fue de 0,35 (IC del 95 %: 0,23; 0,52). En lo que respecta a la SG, ésta no fue evaluada formalmente por multiplicidad, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela y deben considerarse exploratorios. Los resultados de la SG no eran maduros en el momento de análisis primario, en la población dMMR no se alcanzaron las medianas en ninguno de los brazos, y en la población pMMR, las medianas fueron de 28 meses (IC del 95 %: 21,4; NE) y de 27,4 meses (IC del 95 %: 19,5; NE), con un HR de 0,79 (IC del 95 %: 0,53; 1,17). Tras el análisis posterior, en la población dMMR, se obtuvo un HR en la SG de 0,57 (IC del 95 %: 0,31; 1,04); y en la población pMMR, un HR de 0,80 (IC del 95 %: 0,59; 1,08). Se puede concluir que en ambas poblaciones no se observó un perjuicio del tratamiento sobre la SG. Las TRG en la población dMMR fueron de 78 % frente a 69 % en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia frente al brazo placebo con quimioterapia, presentando unas medianas de DR no alcanzada y de 4,4 meses respectivamente; y en la población pMMR fueron de 61 % frente a 51 % respectivamente, presentando unas medianas de 7,1 meses frente a 6,4 meses respectivamente. Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a EA inmunomediados. La mayoría de éstos, incluyendo los EA, se resolvieron después de iniciar un tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab. La seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia se ha evaluado en 6 093 pacientes en los diferentes tipos de tumores que recibieron 200 mg, 2 mg/kg de peso corporal o 10 mg/kg de peso corporal de pembrolizumab cada 3 semanas. En esta población de pacientes, los EA más frecuentes fueron anemia (53 %), náuseas (52 %), diarrea (36 %), fatiga (35 %), estreñimiento (32 %), vómitos (28 %), recuento de neutrófilos disminuido (28 %) y apetito disminuido (27 %). La incidencia de EA de grado 3-5 en pacientes con CE fue

del 59 % con el tratamiento de pembrolizumab en combinación con quimioterapia, y del 46 % con la quimioterapia en monoterapia.

La eficacia y seguridad de dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel fueron investigadas en el EC *RUBY* (<sup>39</sup>), un fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída. La aleatorización se estratificó según el estado de MMR/MSI, la radioterapia pélvica externa previa y el estado de la enfermedad (en recaída, estadio III o estadio IV de nuevo diagnóstico). Tras una mediana de seguimiento de 37 meses, 27 de las 245 pacientes aleatorizadas a dostarlimab más carboplatino-paclitaxel habían recibido el tratamiento durante > 3 años. Los datos demográficos y las características basales fueron: mediana de edad de 65 años; 77 % de las pacientes eran de raza blanca, estado funcional ECOG 0 (63 %) o 1 (37 %); el 19 % presentaba estadio III y el 34 % estadio IV de nuevo diagnóstico, con 48 % de las pacientes con CE en recaída; presentando a nivel histológico la mayor parte de las pacientes carcinoma endometrioide 55 %. El 91 % de las pacientes había recibido cirugía previa y el 28 % radioterapia previa, y el 20 % terapia anticancerosa previa. Se presentaron los resultados de las variables principales de eficacia del estudio que fueron la SLP tanto en la población global como en la población dMMR/MSI-H y la SG en la población global. Tras una mediana de seguimiento de 25 meses, la mediana de la SLP en la población global fue de 11,8 (IC del 95 % 9,6; 17,1) en el brazo de dostarlimab en combinación con quimioterapia y de 7,9 meses (IC del 95 %: 7,6; 9,5) en el brazo placebo con quimioterapia, con un resultado estadísticamente significativo, siendo el HR de 0,64 (IC del 95 %: 0,51; 0,80; valor de  $p < 0,0001$ ). En la población dMMR/MSI-H no se alcanzó la mediana de la SLP (11,8; NE) en el brazo de dostarlimab en combinación con quimioterapia, y fue de 7,7 meses (5,6; 9,7) en el brazo placebo respectivamente, con un resultado estadísticamente significativo reflejado por el HR de 0,28 (IC del 95 %: 0,16; 0,50; valor de  $p < 0,0001$ ). Los resultados de SG se basan en el segundo análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 37 meses. En la población ITT, la mediana de la SG fue de 44,6 meses (IC del 95 %: 32,6; NE) y de 28,2 meses (IC del 95 %: 22,1; 35,6) respectivamente (HR = 0,69; IC del 95 %: 0,54; 0,89; valor de  $p 0,0020$ ), con diferencias estadísticamente significativas. En la población dMMR/MSI-H, la mediana de la SG no se alcanzó y fue de 31,4 meses (IC del 95 %: 20,3; NE) respectivamente (HR = 0,32; IC del 95 %: 0,17; 0,63). Las TRG en la población ITT fueron del 70,3 % frente a 64,8 %, y en la población dMMR/MSI-H fueron de 77,6 % frente a 69,0 % respectivamente, con unas medianas de DR de 10,6 y 6,2 meses respectivamente en la población general, y NE y de 5,4 meses en la población dMMR/MSI-H. Se realizaron análisis exploratorios preespecificados de SLP y SG en pacientes con CE pMMR ( $n = 376$ ). El HR de la SLP fue de 0,76 (IC del 95%: 0,59; 0,98) con una mediana de SLP de 9,9 meses con dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel frente a 7,9 meses con placebo más carboplatino-paclitaxel. El HR de la SG fue de 0,79 (IC del 95 %: 0,60; 1,04) con una mediana de SG de 34 meses con dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel frente a 27 meses con el placebo más carboplatino-paclitaxel. La 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. Los resultados de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y el módulo para cáncer endometrial indicaron que el tratamiento con dostarlimab mejoró la calidad de vida de las pacientes con dMMR/MSI-H. Por otro lado, 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, por lo que se puede descartar un posible empeoramiento de la calidad de vida de las pacientes en el brazo de dostarlimab en comparación el de placebo (<sup>40, 41</sup>). Los EA más frecuentes ( $\geq 10$  %) fueron erupción (23,2 %), erupción maculopapular (14,5 %), hipotiroidismo (14,5 %), pirexia (12,9 %), alanina aminotransferasa elevada (12,9 %), aspartato aminotransferasa elevada (12,0 %) y piel seca (10,0 %). En 12 pacientes (5,0 %) se suspendió definitivamente el tratamiento con dostarlimab debido a EA; la mayoría fueron EA relacionados con el sistema inmunitario. Los EA fueron graves en el 5,8 % de las pacientes. El EA grave más frecuente ( $> 1$  %) fue la pirexia (2,9 %). El EA relacionado con el sistema inmunitario más frecuente ( $>10$  %) fue el hipotiroidismo (12,0 %), siendo la erupción maculopapular (1,2 %) el EA relacionado con el sistema inmunitario que más frecuentemente ( $>1$  %) llevó a la interrupción del tratamiento. La escala ESMO-MCBS v.1.1 supone una orientación para determinar la relevancia a nivel de beneficio clínico que tiene un tratamiento. No obstante, hay que tener en cuenta que en función del diseño del estudio se realizan determinados ajustes que hacen difícil la

interpretación de los resultados. Según el formulario 2b de la escala de la ESMO MCBS, en el caso de pembrolizumab, el tratamiento con pembrolizumab se ha clasificado como de beneficio sustancial (grado 4) (cohorte dMMR y cohorte pMMR) <sup>(42)</sup>. En el caso de dostarlimab, se ha clasificado según el formulario 2a también como de beneficio sustancial (grado 4) en la población global <sup>(43)</sup>, y también como de beneficio sustancial (grado 4) según el formulario 2b en la población dMMR/MSI-H <sup>(44)</sup>. Por último, con durvalumab, con el formulario 2b <sup>(45, 46,47)</sup>, la magnitud del beneficio clínico ha sido de beneficio sustancial (grado 4) para la combinación formada por durvalumab con carboplatino, paclitaxel y olaparib (en pacientes candidatas pMMR); y de grado 3 para la combinación formada por durvalumab con carboplatino y paclitaxel (en pacientes candidatas dMMR).

Un análisis descriptivo de los tres medicamentos indica que, en todos los casos, las pacientes continuaron con la inmunoterapia como terapia de mantenimiento, hasta 2 años con pembrolizumab en el estudio *KEYNOTE-868*, hasta 3 años con dostarlimab en *RUBY*, y hasta progresión con durvalumab (en combinación o monoterapia con olaparib) en *DUO-E*. Solo en el caso del estudio *RUBY*, se permitió la inclusión de pacientes con recaída 6 meses después de finalización del tratamiento adyuvante, en los otros estudios este tiempo fue de un período de 12 meses. El porcentaje de pacientes con CE en recaída fue inferior en el estudio *RUBY* con respecto a los estudios *DUO-E* y *KEYNOTE-868*. En lo que respecta a la variable principal de los estudios, con pembrolizumab, la mediana de la SLP en la población dMMR no se alcanzó en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia frente a 8,3 meses en el brazo placebo con quimioterapia; y en la población pMMR, la mediana de la SLP fue de 13,1 meses en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia frente a 8,7 meses en el brazo placebo con quimioterapia. Los datos maduros demostraron diferencias más modestas en la SLP de la población pMMR (11,4 frente 10,6 meses), sin embargo, estos datos deben interpretarse con cautela debido a un desenmascaramiento de las curvas y cruce de pacientes. Con dostarlimab, en la población ITT, la mediana de la SLP fue de 11,8 en el brazo de dostarlimab en combinación con quimioterapia y de 7,9 meses en el brazo placebo con quimioterapia. En la población dMMR/MSI-H MSI-H no se alcanzó la mediana de la SLP y fue de 7,7 meses en el brazo placebo respectivamente. Por último, con respecto a los valores absolutos del tratamiento con durvalumab en combinación con quimioterapia ( $\pm$  olaparib), en la variable SLP, las medianas fueron de 10,2 meses en el brazo B (población global dMMR) en comparación con 9,6 meses en el brazo A y de 15,1 meses en el brazo C (población global pMMR). Una de las conclusiones más relevantes de este análisis es que en cualquiera de los casos, la combinación de inmunoterapia junto con quimioterapia aumenta la SLP tanto en pacientes dMMR como pMMR. Sin embargo, como ya se ha mencionado, existe una mayoría de pacientes con CE que son pMMR (entorno al 70-80 % de las pacientes con CE), y en estas pacientes las respuestas y mejoras en términos de eficacia con la inmunoterapia por lo general no se han demostrado tan profundas como en las pacientes dMMR. Además, en las pacientes dMMR, hasta el momento, no se ha producido un empeoramiento del cáncer en suficientes pacientes dMMR en los brazos de inmunoterapia como para que los investigadores puedan determinar con precisión cuánto es el nivel de mejora obtenida a través de la inmunoterapia. Con respecto a la SG, cabe mencionar, que esta variable sí que fue una variable principal en la población global del estudio *RUBY*, al contrario que en *KEYNOTE-868* y *DUO-E*. Con dostarlimab, la mediana de la SG fue de 44,6 meses en el brazo de dostarlimab en combinación con quimioterapia y de 28,2 meses en el brazo placebo con quimioterapia. Con pembrolizumab los análisis de la SG se han visto truncados tras el enmascaramiento y cruce de individuos de un segundo análisis posterior, y con durvalumab, es esperable, que se pueda disponer de datos de seguimiento a más largo plazo, ya que por el momento los datos de SG son muy inmaduros (medianas NE en los brazos de tratamiento de inmunoterapia frente a 25,9 en el brazo A).

Con respecto a la seguridad relativa, más de la mitad de las pacientes que recibieron inmunoterapia en los ensayos experimentaron al menos un EAG, y entre un 13-20 % de las pacientes interrumpieron alguno de los ensayos debido a EA. Los EA graves notificados más frecuentemente en los ensayos tras el tratamiento con inmunoterapia fueron anemia, fatiga, problemas gastrointestinales y neuropatía. No se pueden realizar comparaciones entre estudios, más allá de este análisis descriptivo.

Se dispone de una revisión sistemática con metaanálisis en red (utilizando una aproximación Bayesiana) <sup>(48)</sup>, que evaluó los resultados de varias combinaciones de inmunoterapia por comparación de los resultados de los EC pivotaes, entre las que se encuentran los medicamentos considerados comparadores. Entre las combinaciones evaluadas, en la población total, durvalumab en combinación con quimioterapia junto con olaparib demostró resultados de supervivencia superiores frente al resto, tanto en términos de SLP como de SG. En pacientes pMMR, se observaron resultados comparables entre la combinación formada por durvalumab junto con olaparib y quimioterapia y la formada por pembrolizumab, con mayor probabilidad de alcanzar el primer puesto en términos de SLP con la combinación de pembrolizumab. En lo que respecta a las pacientes dMMR, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tratamientos, sin embargo, dostarlimab en combinación con quimioterapia presentó mayor probabilidad de alcanzar el primer puesto en términos de SLP. En lo que respecta al perfil de toxicidad de estos medicamentos, se consideró manejable y en general bien tolerado.

Se dispone de otro metaanálisis <sup>(49)</sup>, donde se evaluó si la adición de la inmunoterapia a la quimioterapia estándar basada en platino mejoraba la SLP en pacientes con CE avanzado o en recaída tanto en la población global como en los subgrupos dMMR/MSI-H y pMMR/MSI. Para ello se seleccionaron 5 estudios que cumplieron con los criterios de selección. Los estudios incluidos tenían en sus brazos experimentales pembrolizumab y dostarlimab como anti-PD-1 y durvalumab, atezolizumab y avelumab como anti-PD-L1. La adición de la inmunoterapia a la quimioterapia mejoró la SLP en comparación con la quimioterapia en monoterapia en la población global (HR combinado = 0,63; IC del 95 %: 0,52; 0,76; valor de  $p < 0,001$ ). En el subgrupo dMMR/MSI-H, el beneficio fue más pronunciado (HR combinado = 0,34; IC del 95 %: 0,27; 0,44; valor de  $p < 0,001$ ) y no se vió afectado por el tipo de inmunoterapia utilizada. En el subgrupo de pacientes pMMR/MSI se confirmó un beneficio estadísticamente significativo en términos de SLP sólo cuando se usaron anti-PD-1 (anti-PD-1: HR = 0,64; IC del 95 %: 0,46; 0,90, valor de  $p = 0,010$  frente anti-PD-L1: HR = 0,87; IC del 95 %: 0,73; 1,03, valor de  $p = 0,104$ ), no obstante, entre las limitaciones del metaanálisis cabe mencionar que hubo menos estudios ( $n = 3$ ) que incluyeron la población pMMR, y uno de los EC incluido no era un EC pivotal. No se llevó a cabo un análisis de seguridad en este metaanálisis.

Para finalizar, en otro metaanálisis <sup>(50)</sup> también se estudió la incorporación de inmunoterapia al tratamiento de primera línea del CE avanzado y metastásico. Se realizó una revisión y metaanálisis de EC de fase II/III con inmunoterapia en el entorno de primera línea para el CE avanzado o recurrente. De la búsqueda sistemática, 3 EC cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron seleccionados para el análisis, consistiendo en un total de 1 431 pacientes analizados. Estos EC fueron el EC *RUBY* (con dostarlimab), el EC *NRG-GY018* (con pembrolizumab), y el EC *MITO END-3* (avelumab). Se observó que en los brazos de inmunoterapia (con inhibidores PD-1 o PD-L1) en combinación con quimioterapia había una mejora en términos de SLP en la población global (HR = 0,52; IC del 95 %: 0,34; 0,80), diferencia que fue significativa únicamente en la población dMMR/MSI-H (HR = 0,32; IC del 95 %: 0,23; 0,44). Los datos de SG fueron significativos en la población dMMR a los 30 meses, con un Riesgo Relativo, RR de 2,32 (IC del 95 %: 1,20; 4,49; valor de  $p = 0,01$ ). En la población pMMR a los 30 meses, el RR fue de 1,39 (IC del 95 %: 0,78; 2,45; valor de  $p = 0,26$ ). Por último, con respecto a los datos de seguridad, aunque la frecuencia de EA suele ser mayor en las quimioterapias combinadas, solo las náuseas y la erupción cutánea mostraron una diferencia estadísticamente significativa en los brazos de inmunoterapia, ya que ambas aumentaron en el grupo tratado con inhibidores de PD-1/PD-L1 más quimioterapia.

Teniendo todo esto en cuenta, estos metaanálisis indicarían la ventaja en términos de SLP de añadir inmunoterapia a la quimioterapia estándar basada en platino y se necesitaría disponer de los análisis actualizados en términos de supervivencia de los estudios de los que se pueda disponer de datos de mayor seguimiento, para evaluar el impacto real de la adición de la inmunoterapia en la SG. Además, no se puede olvidar en ningún caso, que estos metaanálisis se basan en los resultados de un número limitado y restringido de EC, en algunos casos existe heterogeneidad de poblaciones (en particular en lo referente al estadio de la enfermedad y el tipo histológico de CE)<sup>(51)</sup>, diferencias en el análisis de los resultados globales frente a los de las poblaciones dMMR y pMMR, y también hay diferencias en las fases

de los EC, los períodos de seguimiento y madurez los EC incluidos. Todas estas diferencias podrían de algún modo haber influido en la magnitud del efecto de los resultados por lo que en cualquier caso deben interpretarse con cautela. Uno de los aspectos que queda por determinar es cuánto tiempo ha de pasar hasta que se considere que el paciente está en remisión y se pueda interrumpir el tratamiento por eficacia, o si tras dos años de tratamiento el hecho de interrumpir el tratamiento pueda tener un efecto en aumentar el riesgo de recurrencia. Además, tanto dostarlimab como pembrolizumab cuentan con autorizaciones para esta indicación en segunda línea.

Teniendo esto en cuenta, y puesto que las tres combinaciones de inmunoterapia en combinación con quimioterapia proporcionan un beneficio añadido frente a la combinación de quimioterapia, ambas tres se consideran opciones de tratamiento, con particularidades en función de si las pacientes son competentes o deficientes para el estado MMR.

## Conclusión

La eficacia y seguridad de durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de CE primario avanzado o recurrente seguido de un tratamiento de mantenimiento de durvalumab en monoterapia o en combinación con olaparib se han demostrado en el EC pivotal *DUO-E*.

En términos de eficacia, como la contribución de olaparib en la subpoblación de pacientes dMMR no añade un beneficio adicional, y en la subpoblación pMMR el beneficio del tratamiento de mantenimiento con durvalumab en monoterapia es modesto, la indicación en ambas subpoblaciones se redefinió y restringió. En ambas subpoblaciones (dMMR y pMMR) se han demostrado mejoras estadísticamente significativas en la variable principal SLP y en variables secundarias relevantes (resultados que fueron reafirmados por varios análisis de sensibilidad). En la subpoblación dMMR, en términos de SLP, el HR fue de 0,42 (IC del 95 %: 0,22, 0,80) entre el brazo B (durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino) y el brazo A (quimioterapia basada en platino). En la subpoblación pMMR, se ha demostrado un claro beneficio en términos de SLP del tratamiento de la combinación del brazo C (durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino y olaparib) frente al brazo A, con un HR = 0,57 (IC del 95 %: 0,44, 0,73). En lo que respecta a los resultados en la SG aunque indican una tendencia positiva para las comparaciones entre los distintos brazos, B y C frente a A, no se dispone de la suficiente madurez para la extracción de conclusiones en ambos casos, por lo que se esperan datos de seguimiento a largo plazo del estudio principal.

En general, el perfil de seguridad de durvalumab más quimioterapia seguido de durvalumab como monoterapia o en combinación con olaparib durante la fase de mantenimiento fue generalmente consistente con el perfil de seguridad establecido de durvalumab, olaparib y carboplatino/paclitaxel. No obstante, cabe mencionar que la adición de olaparib a durvalumab durante la fase de mantenimiento conlleva un aumento de los EA y EAG. Además, se ha identificado una RAM para la combinación de durvalumab más olaparib, la aplasia pura de glóbulos rojos. En particular, hasta la fecha de corte de datos, el 12 de abril de 2023, los EA notificados con mayor frecuencia ( $\geq 30$  %) en cualquier brazo fueron anemia, alopecia, náuseas, fatiga, estreñimiento, diarrea y artralgia. El EA más frecuente que dio lugar a la interrupción del tratamiento fue neumonitis (1,7 %) y los EA que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron anemia (13,4 %), trombocitopenia (11,8 %), neutropenia (10,1 %), leucopenia (2,9 %), hipotiroidismo (2,1 %) e infección del tracto respiratorio superior (2,1 %).

En base a los resultados de los EC, así como los metaanálisis existentes, se considera que:

- En pacientes con CE primario avanzado o recurrente dMMR: durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino seguido de un tratamiento de mantenimiento con durvalumab en monoterapia se considera una opción más de tratamiento a las combinaciones de pembrolizumab o dostarlimab junto con quimioterapia basada en platino.
- En pacientes con CE primario avanzado o recurrente pMMR: durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino seguido de un tratamiento de mantenimiento con durvalumab y olaparib se considera una

opción más de tratamiento a las combinaciones de pembrolizumab o dostarlimab en combinación con quimioterapia basada en platino.

En ambas subpoblaciones de pacientes, la inmunoterapia en combinación con quimioterapia se considera una opción preferente frente al tratamiento estándar de quimioterapia carboplatino-paclitaxel, ya que la combinación de inmunoterapia con quimioterapia proporciona un beneficio clínicamente significativo frente al estándar de tratamiento.

## 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, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación de Afectados por Cáncer de Ovario (ASACO) y la Asociación de pacientes con cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

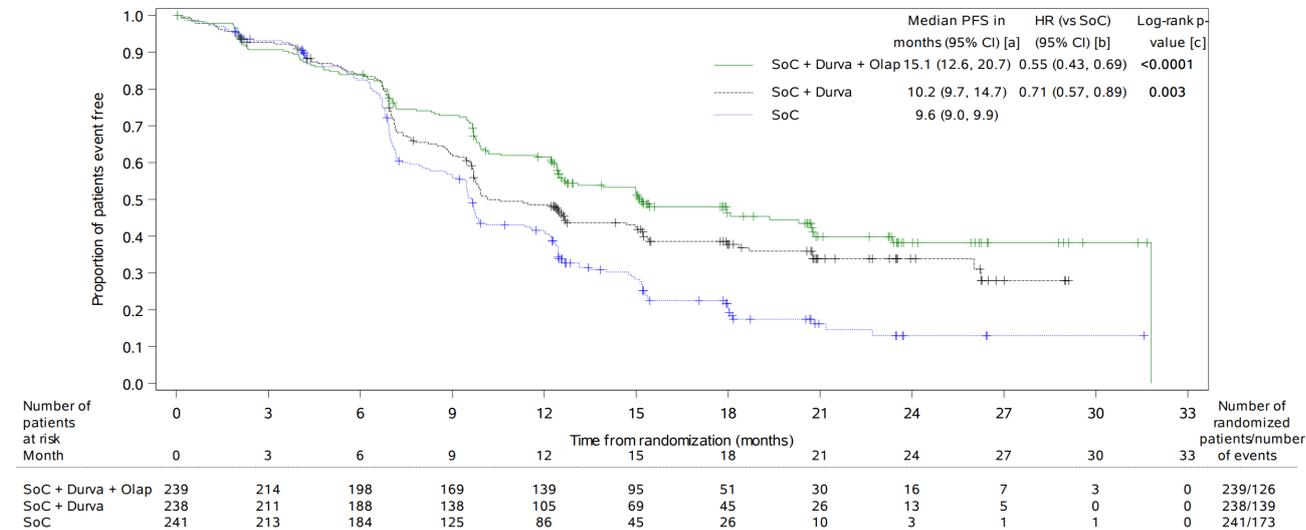
**Tabla 1.** Características diferenciales de las distintas opciones de tratamiento del CE en primera línea.

Nombre	Dostarlimab + carboplatino/paclitaxel <sup>(26)</sup>	Pembrolizumab + carboplatino/paclitaxel <sup>(27)</sup>	Durvalumab + carboplatino/paclitaxel seguido de tratamiento de mantenimiento: de durvalumab (dMMR) ó durvalumab + olaparib (pMMR) <sup>(28)</sup>
Presentación	500 mg concentrado para solución para perfusión, vial de 10 ml	25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, vial de 4 ml.	Durvalumab: 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión.  Olaparib: 100 mg ó 150 comprimidos recubiertos con película, 56 comprimidos.
Posología	<p>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.</p> <p>Cuando administre dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel, consulte la FT completa de los productos en combinación. La administración de dostarlimab se debe hacer antes de carboplatino y paclitaxel y en el mismo día.</p> <p>La administración de dostarlimab se debe continuar de acuerdo con el esquema recomendado hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o una duración de hasta 3 años.</p> <p>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. Existen datos clínicos limitados con dostarlimab en pacientes de 75 años o mayores; en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis; en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha establecido la seguridad y eficacia de en niñas y adolescentes menores de 18 años.</p>	<p>La dosis recomendada de pembrolizumab en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. Para utilizar en combinación, ver FT de los tratamientos administrados en combinación.</p> <p>En el estudio <i>KEYNOTE-868</i>, las dosis utilizadas fueron las de pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido por pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas hasta 14 ciclos.</p> <p>Las pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (y hasta la duración máxima del tratamiento si se especifica para una indicación). Se han observado respuestas atípicas (por ej. un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.</p> <p>Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con pembrolizumab en pacientes que han experimentado previamente miocarditis inmunomediada. Pembrolizumab en monoterapia o en tratamiento combinado, se debe suspender definitivamente por EA inmunomediados de Grado 4 o recurrentes de Grado 3. No se ha estudiado el tratamiento con pembrolizumab en pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave, o en niños y adolescentes menores de 18 años.</p>	<p>La dosis recomendada de durvalumab es de 1 200 mg en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas (21 días) durante un mínimo de 4 y hasta 6 ciclos, seguido de 1 500 mg de durvalumab en monoterapia cada 4 semanas (pacientes dMMR) o en combinación con olaparib 300 mg dos veces al día (pacientes pMMR) hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. Las pacientes con CE con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir durante la fase de mantenimiento una dosis basada en el peso, equivalente a 20 mg/kg de durvalumab hasta que el peso aumente a más de 30 kg.</p> <p>Cuando durvalumab se administre en combinación con otros agentes terapéuticos, consulte la FT de los agentes terapéuticos para obtener más información. Durvalumab ha de administrarse hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.</p> <p>No se recomienda escalado o reducción de la dosis. Puede ser necesario suspender o interrumpir el tratamiento, de acuerdo con la seguridad y la tolerabilidad individuales. Los datos de las pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave son demasiado limitados como para extraer conclusiones sobre esta población. No se dispone de datos en niños y adolescentes menores de 18 años.</p>
Indicación autorizada en FT o no	Indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída y que son candidatas a terapia sistémica.	Indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea del CE primario avanzado o recurrente en mujeres adultas que son candidatas a tratamiento sistémico.	Indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de adultas con CE primario avanzado o recurrente que son candidatas a terapia sistémica, seguido de tratamiento de mantenimiento con:

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durvalumab en monoterapia en CE con reparación de errores de emparejamiento deficiente (dMMR).</li> <li>• Durvalumab en combinación con olaparib en CE con reparación de errores de emparejamiento competente (pMMR).</li> </ul>
<b>Eventos adversos</b>	<p>Dostarlimab se asocia más frecuentemente a EA relacionados con el sistema inmunitario. Los EA más frecuentes (<math>\geq 10</math> %) fueron erupción (23,2 %), erupción maculopapular (14,5 %), hipotiroidismo (14,5 %), pirexia (12,9 %), alanina aminotransferasa elevada (12,9 %), aspartato aminotransferasa elevada (12,0 %) y piel seca (10,0 %). El EAG más frecuente (<math>&gt;1</math> %) fue pirexia (2,9 %). El EA relacionado con el sistema inmunitario más frecuente (<math>&gt;10</math> %) fue hipotiroidismo (12,0 %), siendo la erupción maculopapular (1,2 %) el EA que más frecuentemente dio lugar a interrupción del tratamiento.</p>	<p>Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a EA inmunomediados. En combinación con quimioterapia, los EA más frecuentemente notificados han sido anemia (53 %), náuseas (52 %), diarrea (36 %), fatiga (35 %), estreñimiento (32 %), vómitos (28 %), recuento de neutrófilos disminuido (28 %) y apetito disminuido (27 %).</p>	<p>La seguridad de durvalumab administrado en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de durvalumab en combinación con olaparib se basa en los siguientes datos. Los EA más frecuentes (<math>&gt; 20</math> %) fueron anemia (61,8 %), náuseas (54,6 %), fatiga (54,2 %), neuropatía periférica (51,7 %), alopecia (50,8 %), neutropenia (39,5 %), estreñimiento (32,8 %), trombocitopenia (29,8 %), diarrea (28,2 %), vómitos (25,6 %), artralgia (24,4 %), erupción (23,5 %), dolor abdominal (23,5 %), apetito disminuido (23,1 %) y leucopenia (20,2 %).</p> <p>Los EA más frecuentes (<math>&gt; 2</math> %) de grado <math>\geq 3</math> fueron neutropenia (25,2 %), anemia (23,5 %), leucopenia (6,7 %), trombocitopenia (5,9 %), fatiga (5,5 %), neutropenia febril (3,4 %), náuseas (2,9 %), aspartato aminotransferasa elevada/alanina aminotransferasa elevada (2,9 %) y neuropatía periférica (2,5 %). El EA más común que dio lugar a la interrupción del tratamiento fue neumonitis (1,7 %).</p> <p>Los EA más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron anemia (0,5 %), erupción (0,5 %) y fatiga (0,5 %). Los EA más frecuentes que provocaron el retraso o la interrupción del tratamiento fueron neutropenia (15,0 %), trombocitopenia (6,8 %), anemia (5,1 %) y leucopenia (2,9 %).</p>
<b>Utilización de recursos</b>	Administración intravenosa con bomba de perfusión durante 30 minutos.	Administración intravenosa con bomba de perfusión durante 30 minutos.	Administración intravenosa en solución para perfusión intravenosa durante 1 hora.
<b>Conveniencia</b>	<p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con dostarlimab y hasta 4 meses después de la última dosis. Dostarlimab no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo efectivo; y no se debe utilizar durante la lactancia y se debe evitar la lactancia hasta al menos 4 meses después de la última dosis de dostarlimab. No se han realizado estudios de fertilidad con dostarlimab.</p> <p>Si fuese requerida la identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H se debe determinar mediante una técnica validada como inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa o secuenciación de nueva generación.</p> <p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>	<p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pembrolizumab y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab. Pembrolizumab no se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento con pembrolizumab. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pembrolizumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pembrolizumab para la madre. No se dispone de datos clínicos relativos a los posibles efectos de pembrolizumab sobre la fertilidad. La influencia de pembrolizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. En algunos pacientes, se han notificado mareo y fatiga después de la administración de pembrolizumab.</p> <p>Si fuese requerida la confirmación de la expresión tumoral PD-L1 o el estado tumoral MSI-H/dMMR debe llevarse a cabo mediante pruebas validadas.</p>	<p>Durvalumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada y no se recomienda durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses tras la última dosis. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con durvalumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. No hay datos acerca de los posibles efectos de durvalumab sobre la fertilidad en seres humanos ni en animales.</p> <p>Las pacientes con CE deben ser evaluadas para el tratamiento, en base al estado de MMR del tumor confirmado mediante un test validado.</p> <p>Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe recoger con claridad la marca y número de lote del producto administrado.</p>

		<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>	
--	--	---	--

**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier de la SLP (evaluada por el investigador) en *DUO-E* (población ITT). Fecha de corte de datos 12 de abril de 2023.



**Notas:**

IC = Intervalo de Confianza; SLP; SoC = estándar de tratamiento, del inglés, Standard of Care; Durva = Durvalumab; Olap = olaparib; HR = cociente del riesgo, del inglés Hazard Ratio; PFS = del inglés, Progression Free Survival, Supervivencia Libre de Progresión.

a. El IC para la mediana de la SLP se calculó con el método de Brookmeyer-Crowley.

**Tabla 2.** Resultados de eficacia del ensayo *DUO-E* (Pacientes dMMR). Los resultados se basan en el primer análisis intermedio (fecha de corte de datos: 12 de abril de 2023).

	Quimioterapia basada en platino + durvalumab (brazo B) N = 46	Quimioterapia basada en platino (brazo A) N = 49
<b>SLP<sup>a</sup></b>		
Número de acontecimientos (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
Mediana de SLP (meses) (IC del 95 %) <sup>b</sup>	NE (NE; NE)	7,0 (6,7; 14,8)
HR (IC del 95 %)	0,42 (0,22; 0,80)	-
<b>SG</b>		
Número de acontecimientos (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
Mediana de SG (meses) (IC del 95 %) <sup>b</sup>	NA (NE; NE)	23,7 (16,9; NE)
HR (IC del 95 %)	0,34 (0,13; 0,79)	-
<b>TRG</b>		
TRG <sup>c</sup> , n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
<b>DR</b>		
Mediana de DR (meses) (IC del 95 %) <sup>b</sup>	NE (NE; NE)	10,5 (4,3; NE)

**Notas:**

SLP = Supervivencia Libre de Progresión; SG = Supervivencia Global; TRG = Tasa de Respuesta Global; DR = Duración de la Respuesta; IC = Intervalo de Confianza; HR = Cociente del riesgo, del inglés, Hazard Ratio; NE = No Estimable.

a Evaluada por el investigador.

b Calculado usando la técnica de Kaplan-Meier.

c Respuesta: Mejor respuesta objetiva/global como respuesta completa confirmada o respuesta parcial. Basado en el número de pacientes en el grupo de tratamiento con enfermedad medible al inicio del ensayo (N = 42 en el grupo de quimioterapia basada en platino + durvalumab, N = 42 en el grupo de quimioterapia basada en platino).

**Tabla 3.** Resultados de eficacia del ensayo *DUO-E* (Pacientes pMMR). Los resultados se basan en el primer análisis intermedio (fecha de corte de datos: 12 de abril de 2023).

	Quimioterapia basada en platino + durvalumab + olaparib (brazo C) N = 191	Quimioterapia basada en platino (brazo A) N = 192
<b>SLP<sup>a</sup></b>		
Número de acontecimientos (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
Mediana de SLP (meses) (IC del 95 %) <sup>b</sup>	15,0 (12,4; 18,0)	9,7 (9,2; 10,1)
HR (IC del 95 %)	0,57 (0,44; 0,73)	-
<b>SG</b>		
Número de acontecimientos (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
Mediana de SG (meses) (IC del 95 %) <sup>b</sup>	NE (NE; NE)	25,9 (25,1; NE)
HR (IC del 95 %)	0,69 (0,47; 1,00)	-
<b>TRG</b>		
TRG <sup>c</sup> , n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
<b>DR</b>		
Mediana de DR (meses) (IC del 95 %) <sup>b</sup>	18,7 (10,5; NE)	7,6 (7,1; 10,2)

**Notas:**

SLP = Supervivencia Libre de Progresión; SG = Supervivencia Global; TRG = Tasa de Respuesta Global; DR = Duración de la Respuesta; IC = Intervalo de Confianza; HR = Cociente del riesgo, del inglés, Hazard Ratio; NE = No Estimable.

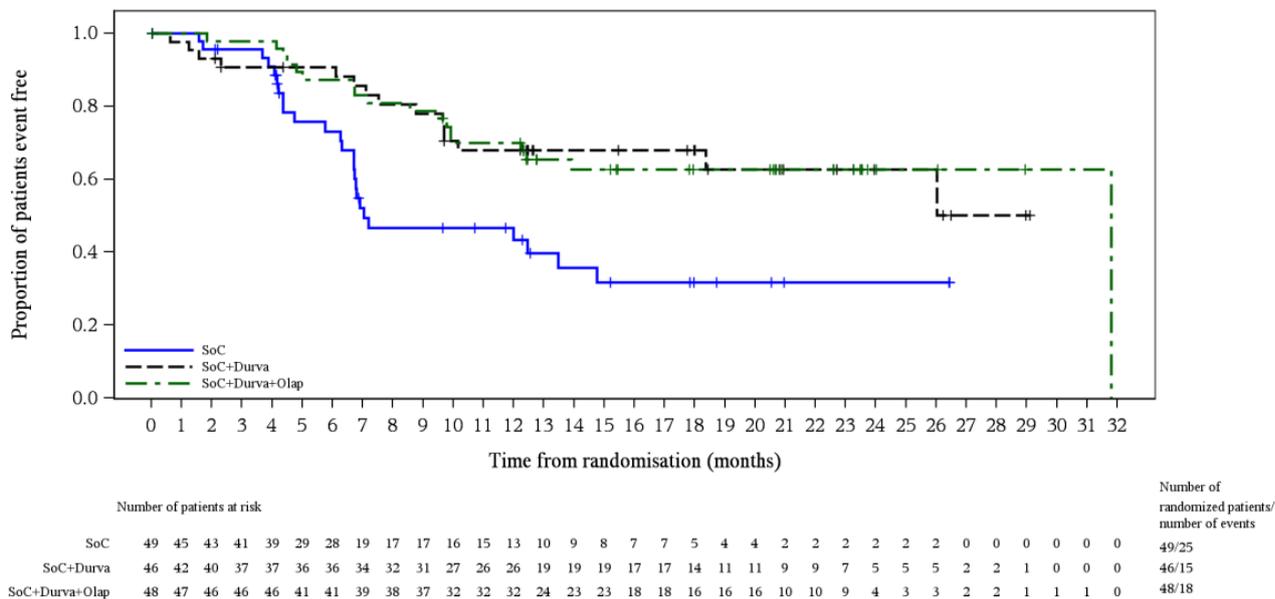
a. Evaluada por el investigador.

b. Calculado usando la técnica de Kaplan-Meier.

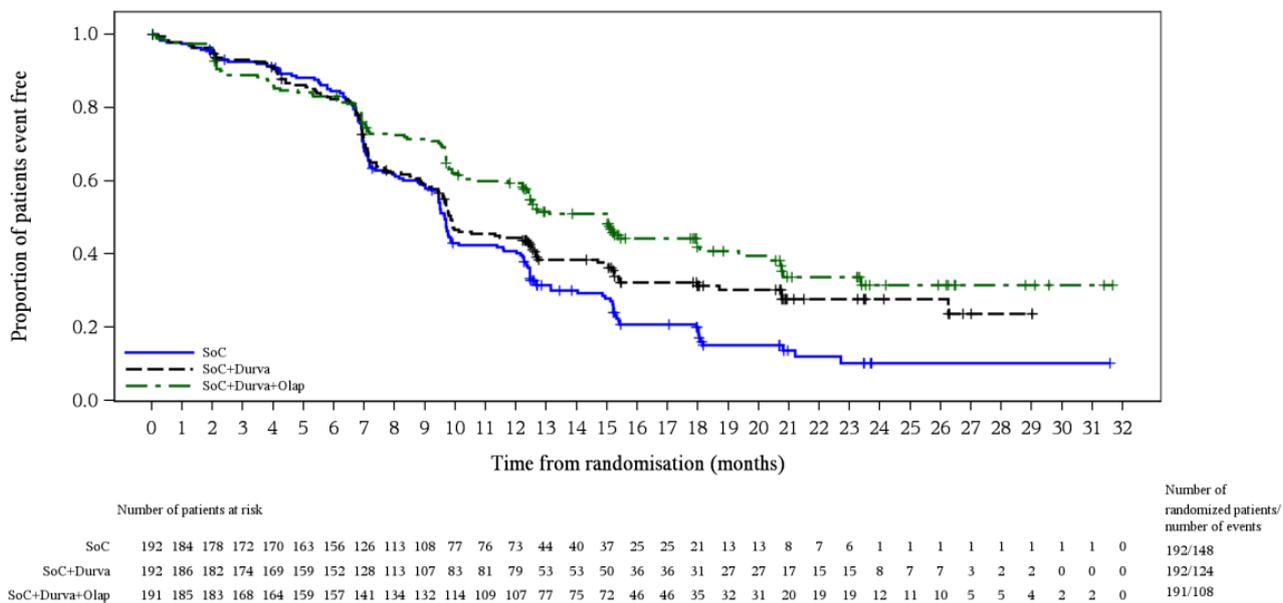
c. Respuesta: Mejor respuesta objetiva/global como respuesta completa confirmada o respuesta parcial. Basado en el número de pacientes en el grupo de tratamiento con enfermedad medible al inicio del ensayo (N = 147 en el grupo de quimioterapia basada en platino + durvalumab + olaparib, N = 156 en el grupo de quimioterapia basada en platino).

**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier de la SLP (evaluada por el investigador) en *DUO-E* en pacientes dMMR y pMMR para los tres brazos. Fecha de corte de datos 12 de abril de 2023.

Subgrupo predefinido dMMR



Subgrupo predefinido pMMR



Notas:

+ : indica una observación censurada. La progresión fue evaluada por el investigador según RECIST 1.1.

SoC = estándar de tratamiento, del inglés, Standard of Care; Durva = Durvalumab; Olap = olaparib; HR = cociente del riesgo, del inglés Hazard Ratio.

## Referencias

- 1 Sociedad española de oncología médica (SEOM) (2025). Las cifras del cáncer en España 2024. Disponible en: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DMC2025.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf)
- 2 Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordano G, Harter P, Joly F, et al. ESMO Guidelines Committee. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(9):860-877.
- 3 Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, Gabra H, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer.* 2019 Oct 1;145(7):1719-1730.
- 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 Zheng, W. Molecular Classification of Endometrial Cancer and the 2023 FIGO Staging: Exploring the Challenges and Opportunities for Pathologists. *Cancers.* 2023; 15(16):4101.
- 6 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.
- 7 Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013 May 2;497(7447):67-73. Erratum in: *Nature.* 2013 Aug 8;500(7461):242.
- 8 Pérez Montiel CA. Nueva clasificación molecular del carcinoma de endometrio: impacto en el diagnóstico histopatológico, tratamiento y pronóstico. *Medunab* 2022; 24 (3):365-374.
- 9 McAlpine J, Leon-Castillo A, et Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol.* 2018 Apr;244(5):538-549.
- 10 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.
- 11 Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162(2):383-394. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2024 Sep;166(3):1374.
- 12 FIGO Staging of Endometrial Cancer: 2023. Disponible en: <https://www.igo.org/news/figo-staging-endometrial-cancer-2023>.
- 13 Basil JB, Goodfellow PJ, Rader JS et al. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1758-1764.
- 14 Corr B, Cosgrove C, Spinosa D, Guntupalli S. Endometrial cancer: molecular classification and future treatments. *BMJ Med.* 2022 Oct 31;1(1):e000152.
- 15 Información disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>.
- 16 Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5158-64.
- 17 Di Dio C, Bogani G, Di Donato V, Cuccu I, Muzii L, Musacchio L, et al. The role of immunotherapy in advanced and recurrent MMR deficient and proficient endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2023 Feb;169:27-33.
- 18 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.
- 19 National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Uterine Neoplasms. Versión 1. 2025. Diciembre 2024.
- 20 Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39.
- 21 Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2023. *Prog Obstet Ginecol* 2023;6:215-255.
- 22 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.
- 23 Morice P et al. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.

- 24 Oncoguía Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO): Cáncer de endometrio. Prog Obstet Ginecol. 2017;60(3):274-302.
- 25 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.
- 26 Ficha técnica dostarlimab (Jemperli ®). Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210421151305/anx\\_151305\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210421151305/anx_151305_es.pdf).
- 27 Ficha técnica pembrolizumab (Keytruda ®). Disponible: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200602147910/anx\\_147910\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200602147910/anx_147910_es.pdf).
- 28 Ficha técnica durvalumab (Imfinzi ®). Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180921142224/anx\\_142224\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180921142224/anx_142224_es.pdf)
- 29 Assessment report Procedure No. EMEA/H/C/WS2463. Lynparza - EMEA/H/C/003726 en combinación con Imfinzi - EMEA/H/C/004771. Medicinal products authorised through the centralised procedure.
- 30 Ficha técnica olaparib (Lynparza ®). Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161021136129/anx\\_136129\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161021136129/anx_136129_es.pdf)
- 31 Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee JY, Thomes Pepin J, Sundborg M, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. J Clin Oncol. 2024 Jan 20;42(3):283-299. Erratum in: J Clin Oncol. 2024 Sep 20;42(27):3262.
- 32 Gatus S, Cuevas D, Fernández C, Roman-Canal B, Adamoli V, Piulats JM, et al. Tumor Heterogeneity in Endometrial Carcinoma: Practical Consequences. Pathobiology. 2018;85(1-2):35-40.
- 33 Wu Z, Cui P, Tao H, Zhang S, Ma J, Liu Z, et al. The Synergistic Effect of PARP Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors. Clin Med Insights Oncol. 2021 Feb 25;15:1179554921996288.
- 34 Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, 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 Aug 1;30(8):1232-1243.
- 35 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.
- 36 van Weelden WJ, Birkendahl PB, Lalisang RI, IntHout J, Kruitwagen RFP, 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.
- 37 Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, et Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;2010(12):CD007926.
- 38 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.
- 39 Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023 Jun 8;388(23):2145-2158.
- 40 Valabrega G, Powell MA, Hietanen S, Miller EM, Novak Z, Holloway R, et al. Patient-reported outcomes in the subpopulation of patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy compared with chemotherapy alone in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG3031/RUBY trial. Int J Gynecol Cancer. 2025 Jan 6;ijgc-2024-005484.
- 41 Assessment report Jemperli International non-proprietary name: Dostarlimab. Procedure No. EMEA/H/C/005204/II/0032
- 42 ESMO-MCBS Scorecards pembrolizumab. KEYNOTE-868/NRG-GY018. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-454-1>.
- 43 ESMO-MCBS Scorecards dostarlimab. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-463-1>.
- 44 ESMO-MCBS Scorecards dostarlimab. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-396-1>

45 ESMO-MCBS Scorecards durvalumab. DUO-E. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-451-1>

46 ESMO-MCBS Scorecards durvalumab. DUO-E. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-452-1>.

47 Informe de evaluación SEOM de Lynparza (olaparib) e Imfinzi (durvalumab) en cáncer de endometrio avanzado de nuevo diagnóstico o recurrente. SEOM. Noviembre 2024.

48 Huang D, Li S, Bai Y, et Wang Y. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and network meta-analysis. BMC Cancer. 2024 Oct 21;24(1):1298.

49 Bartoletti M, Montico M, Lorusso D, Mazzeo R, Oaknin A, Musacchio L, et al. Incorporation of anti-PD1 or anti PD-L1 agents to platinum-based chemotherapy for the primary treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. A meta-analysis. Cancer Treat Rev 2024;125:102701.

50 de Moraes FCA, Pasqualotto E, Lopes LM, Cavalcanti Souza ME, de Oliveira Rodrigues ALS, de Almeida AM, 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.