

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-478/V1/31072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con paclitaxel, con o sin bevacizumab para el tratamiento del carcinoma epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente a platino en pacientes adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 y que han recibido uno o dos tratamientos sistémicos previos

Fecha de publicación: 31 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	3
3.- Discusión.....	4
4.- Conclusión	11
5.- Grupo de expertos.....	12
6.- Referencias.....	13

1.- Introducción

El cáncer de ovario (CO) es la segunda neoplasia ginecológica que presenta mayor letalidad a nivel mundial, después del cáncer de cuello uterino, y es la primera en países occidentales. La incidencia del CO está aumentando a nivel global, con 324603 nuevos casos y 206956 muertes reportadas en todo el mundo en 2022, y una proyección de 450000 casos para 2040. En la Unión Europea, se estima que el CO causa 26500 muertes anuales, y en España, en 2025 se ha estimado una incidencia de 3767 nuevos casos y más de 2032 fallecimientos (1-3).

Tras los recientes avances en la terapia primaria, incluyendo la adopción de tratamientos de mantenimiento, la tasa de supervivencia relativa a 5 años para el CO ha aumentado ligeramente en la última década, del 44% al 49%. De manera similar, la tasa de mortalidad por CO por cada 100000 personas disminuyó ligeramente (de 4,63 a 4,32) durante el período de 2017 a 2022 (2,4).

Actualmente, no existe ningún método de detección precoz con utilidad demostrada para el CO. El CO es a menudo asintomático en las etapas tempranas y, por lo tanto, generalmente se detecta en estadios avanzados, cuando el pronóstico es desfavorable. En las mujeres que presentan síntomas en fases tempranas, éstos suelen ser inespecíficos y pueden confundirse con otras patologías, especialmente gastrointestinales, lo que puede retrasar el diagnóstico. La tasa de supervivencia global a 5 años disminuye del 42% en el estadio IIIA al 32% en el estadio IIIC y al 19% en el estadio IV (5,6).

Los CO epitelial (COE), primario de peritoneo y de trompas de Falopio no son entidades distintas, sino que representan un espectro de diagnósticos que se originan en el tejido mülleriano. Los carcinomas de trompas de Falopio y peritoneales primarios se incluyen en la clasificación de estadios del CO y se consideran parte del COE, con el mismo tratamiento y resultados. Los COE, trompas de Falopio y peritoneo primario se agrupan colectivamente bajo la denominación de COE. El carcinoma seroso de alto grado (CSAG) representa el 70% de los casos de COE (4,7,8).

En el CSAG, el análisis mutacional confirma la presencia de mutaciones en TP53 en aproximadamente el 96% de los casos, así como mutaciones frecuentes en BRCA1/2 (germinales y somáticas) en hasta el 30% de los casos. Portar una mutación en el gen BRCA1 se asocia con un riesgo acumulado del 59% de desarrollar CO a los 70 años, mientras que para el BRCA2 este riesgo es del 14,5%. El CO afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas, con una mayor incidencia en el rango de edad de 50 a 70 años. La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 63 años, aunque las portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 suelen presentar la enfermedad una década antes, en torno a los 50 años. Además de su papel en la patogénesis, estas mutaciones son un factor predictivo de respuesta a los inhibidores de PARP (iPARP), una clase de fármacos que ha mejorado significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG en pacientes con cáncer de ovario (5,9,10).

La deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) se puede observar en aproximadamente el 50% de los casos de CSAG debido a la inactivación genética o epigenética de genes de reparación del daño del ADN, incluidos BRCA1/2, ATM, RAD51C y RAD51D. Los cánceres positivos para HRD exhiben inestabilidad genómica manifestada por perfiles anormales del número de copias y miles de mutaciones somáticas. También se observan otras características moleculares, como la amplificación de CCNE1 y alteraciones en el número de copias somáticas, que se correlacionan con la inestabilidad genómica (11-13).

El receptor de folato alfa (FR α) tiene una expresión limitada en tejidos normales. Estudios publicados han demostrado una sobreexpresión del FR α mediante inmunohistoquímica (IHQ) en varios tumores epiteliales, especialmente en los cánceres serosos y endometrioides de ovario y los cánceres serosos y endometrioides de endometrio (14,15).

Asimismo, la expresión de PD-L1 se ha investigado como biomarcador predictivo de respuesta a los inhibidores de PD-1/PD-L1 en diversos tumores sólidos. En el CO, una proporción relevante de tumores expresa PD-L1, lo que ha motivado el desarrollo clínico de estrategias basadas en inmunoterapia en esta enfermedad.

El tratamiento estándar del CO avanzado incluye la cirugía citorreductora inicial, seguida de quimioterapia basada en platino (carboplatino o cisplatino) y un taxano (paclitaxel o docetaxel). La eliminación completa de la enfermedad macroscópica visible durante la cirugía se asocia con una mejora significativa en la SLP y la SG. En casos en los que no es posible una resección completa, la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo y quimioterapia adyuvante es la estrategia preferida (16).

A pesar de una alta sensibilidad inicial del CO a la quimioterapia basada en platino y taxanos, con una tasa de respuesta del 70% al 80%, la mediana de SLP es de solo 16-18 meses, y las tasas de recaída alcanzan el 62% en general, llegando hasta el 85% en pacientes con enfermedad avanzada y una supervivencia relativa a 5 años de un 50 % aproximadamente. La clasificación de la enfermedad recurrente según su sensibilidad al platino, junto con otras características clínicas (tratamiento previo recibido, extensión de la patología) y moleculares (estado BRCA 1/2 y HRD) es fundamental para determinar el pronóstico y las opciones terapéuticas. Si la recaída ocurre durante el tratamiento con platino o en las 4 semanas posteriores, se considera enfermedad platino-refractaria. Si la progresión se produce dentro de los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, se clasifica como enfermedad platino-resistente, mientras que una recurrencia después de 6 meses se define como platino-sensible (17,18).

La terapia de mantenimiento con inhibidores de la polimerasa de adenosina difosfato ribosa (PARP) se ha incorporado al tratamiento de primera línea para el COE, con múltiples estudios aleatorizados que muestran un beneficio en la SLP sobre el placebo. Para las pacientes con deficiencia de recombinación homóloga, incluida la mutación BRCA, los

resultados han mejorado considerablemente con el uso de inhibidores de PARP como terapia de mantenimiento en primera línea (19–21).

Los objetivos del tratamiento del cáncer epitelial de ovario avanzado incluyen prolongar la supervivencia, retrasar la progresión tumoral, mantener la calidad de vida y controlar los síntomas asociados a la enfermedad. En el contexto de enfermedad recurrente resistente al platino, el tratamiento se orienta principalmente a prolongar la supervivencia, preservar el estado funcional y retrasar el deterioro clínico asociado a la progresión tumoral.

Las pacientes con enfermedad recurrente sensible al platino generalmente reciben terapia combinada basada en platino, seguida en determinados casos de bevacizumab o de tratamiento de mantenimiento según las características moleculares del tumor y los tratamientos previos recibidos. Sin embargo, una proporción importante de pacientes desarrolla enfermedad resistente al platino, situación asociada a un peor pronóstico y a opciones terapéuticas limitadas. Estas pacientes suelen presentar una elevada carga sintomática, incluyendo dolor abdominal, ascitis maligna, obstrucción intestinal y deterioro progresivo del estado funcional. En este contexto, las opciones terapéuticas recomendadas incluyen paclitaxel semanal, doxorubicina liposomal pegilada (PLD, por sus siglas en inglés), topotecán o gemcitabina, administrados en monoterapia o en combinación con bevacizumab en pacientes candidatas.

Más recientemente, se han incorporado nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a subgrupos moleculares específicos de pacientes con cáncer de ovario resistente al platino. Entre ellas destaca mirvetuximab soravtansina, un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido frente al receptor de folato alfa (FR α), aprobado en monoterapia para pacientes con cáncer de ovario resistente a platino, con alta expresión de FR α , que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos. No obstante, su utilización se dirige a una población seleccionada mediante biomarcadores. Aunque no resulta aplicable a la totalidad de las pacientes con enfermedad resistente al platino, la expresión elevada de FR α permite identificar a aquellas con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento con mirvetuximab soravtansina, actuando como biomarcador predictivo de respuesta (22).

De acuerdo con las principales guías clínicas internacionales, las opciones terapéuticas recomendadas en pacientes con CO resistente al platino incluyen paclitaxel semanal, PLD, topotecán o gemcitabina, administrados en monoterapia o en combinación con bevacizumab en pacientes candidatas y mirvetuximab soravtansina en el subgrupo de pacientes con alta expresión FR α . A pesar de las alternativas actualmente disponibles, los resultados clínicos continúan siendo limitados, con bajas tasas de respuesta y una supervivencia reducida, por lo que persiste una necesidad médica no cubierta. En este contexto, pembrolizumab fue autorizado en la Unión Europea en marzo de 2026 en combinación con paclitaxel, con o sin bevacizumab, para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario resistente al platino cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 1) y que han recibido una o dos líneas previas de tratamiento sistémico (16,18,23–26).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 02/04/2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con paclitaxel, con o sin bevacizumab, para el tratamiento del carcinoma epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente a platino en pacientes adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 y que han recibido uno o dos tratamientos sistémicos previos, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento pembrolizumab (Keytruda®) publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (24,25).

3.- Discusión

La eficacia y seguridad de pembrolizumab en combinación con paclitaxel, con o sin bevacizumab para la indicación objeto de este informe se evaluó en el ensayo pivotal KEYNOTE-B96, un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El estudio incluyó pacientes adultas con carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario resistente a platino, que hubieran recibido una o dos líneas previas de tratamiento sistémico, incluyendo al menos una de ellas basada en platino. Se excluyeron las pacientes con enfermedad primaria refractaria a platino, así como aquellas pacientes que hubieran presentado progresión de la enfermedad durante o tras un tratamiento previo con paclitaxel semanal en monoterapia. Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 a recibir pembrolizumab o placebo en combinación con paclitaxel semanal, permitiéndose además el uso de bevacizumab según criterio del investigador. La estratificación se realizó según el uso planificado de bevacizumab, la región geográfica y la expresión tumoral de PD-L1 (CPS <1, CPS 1-<10 y CPS ≥10). El análisis principal para la indicación autorizada se realizó en la población con expresión de PD-L1 CPS ≥1, correspondiente al 72,5% de la población incluida en el estudio. Entre los subgrupos preespecificados más relevantes se incluyeron: el uso de bevacizumab (sí vs no), la intensidad de expresión de PD-L1 (CPS <1 vs CPS 1 a <10 vs CPS ≥10), el tratamiento previo con inhibidores PARP (sí vs no) o el intervalo libre de platino (<3 meses frente a 3-6 meses desde la finalización del último tratamiento basado en platino hasta la progresión de la enfermedad) (24).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador según RECIST v1.1. El estudio empleó una estrategia jerárquica de contraste de hipótesis con análisis intermedios preespecificados. En el primer análisis intermedio (IA1), realizado en la población con expresión tumoral de PD-L1 CPS ≥1, pembrolizumab en combinación con paclitaxel, con o sin bevacizumab, demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP frente al brazo control, con una mediana de SLP de 8,3 meses frente a 7,2 meses (HR 0,72; IC95%: 0,58-0,89; p=0,0014). Este resultado permitió la transferencia del nivel alfa para la evaluación formal de la supervivencia global (SG). En el segundo análisis intermedio (IA2), la mediana de SG fue de 18,2 meses en el brazo de pembrolizumab frente a 14,0 meses en el brazo control (HR 0,76; IC95%: 0,61-0,94; p=0,0053), alcanzando significación estadística. Asimismo, en la población global del estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto para SLP (HR 0,70; IC95%: 0,58-0,84; p <0,0001) como para SG (HR 0,82; IC95% 0,69-0,97; p= 0,0115) (24).

Entre las variables secundarias de eficacia se incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DoR, por sus siglas en inglés), la tasa de control de la enfermedad (DCR, por sus siglas en inglés), la supervivencia libre de progresión tras un tratamiento posterior (PFS2) y los resultados reportados por las pacientes (PRO). En la población con expresión tumoral de PD-L1 CPS ≥1, la TRO fue del 53,0% en el brazo de pembrolizumab frente al 46,6% en el brazo control, mientras que la mediana de DoR fue superior (10,4 frente a 8,1 meses). Asimismo, la PFS2 favoreció al brazo de pembrolizumab (HR 0,70), proporcionando apoyo adicional al beneficio observado en SG. Los resultados reportados por las pacientes no evidenciaron un deterioro clínicamente relevante de la calidad de vida relacionada con la salud asociado a la incorporación de pembrolizumab al tratamiento. Los análisis realizados en los subgrupos preespecificados mostraron resultados generalmente consistentes con los observados en la población principal de análisis, incluyendo los subgrupos definidos según la intensidad de expresión de PD-L1, el uso planificado de bevacizumab y el tratamiento previo con inhibidores PARP (24).

La seguridad se evaluó en la población que recibió al menos una dosis del tratamiento asignado (320 pacientes en el brazo de pembrolizumab y 318 pacientes en el brazo control). La incidencia de eventos adversos (EA) fue elevada en ambos grupos, observándose al menos un EA en el 99,7% de las pacientes tratadas con pembrolizumab en combinación con quimioterapia y en el 99,4% de las pacientes del brazo control. Los EA de grado ≥3 se notificaron en el 82,5% y el 70,8% de las pacientes, respectivamente, mientras que los EA graves (SAE) ocurrieron en el 55,6% y el 38,4% de las pacientes. Los EA que llevaron a la discontinuación de algún componente del tratamiento se notificaron en el 41,3% de

las pacientes tratadas con pembrolizumab y en el 34% de las pacientes del brazo control. La incidencia de EA con desenlace mortal fue similar entre ambos grupos (4,7% frente a 4,4%) (24).

Los EA más frecuentes fueron anemia (54,4% frente a 47,8%), diarrea (44,4% frente a 39,6%), fatiga (41,3% frente a 37,4%), náuseas (41,3% frente a 36,2%), neuropatía periférica (39,4% frente a 32,7%) y alopecia (38,1% frente a 35,2%) en los brazos de pembrolizumab y control, respectivamente. Entre los EA de grado ≥ 3 más frecuentes destacaron la disminución del recuento de neutrófilos (18,4% frente a 14,5%), neutropenia (14,7% frente a 14,2%), anemia (13,4% frente a 10,4%) y disminución del recuento de leucocitos (12,2% frente a 9,4%). Los SAE más frecuentes fueron las infecciones del tracto urinario (4,7% frente a 1,9%), neumonía (4,4% frente a 1,3%), embolia pulmonar (2,8% frente a 2,2%) e hipopotasemia (2,5% frente a 0,6%) (24).

Los EA de especial interés (AEOSI, por sus siglas en inglés), definidos como acontecimientos inmunomediados y reacciones relacionadas con la perfusión, fueron más frecuentes en el brazo de pembrolizumab que en el brazo control (39,1% frente a 18,9%), observándose EA de grado ≥ 3 en el 11,6% y el 3,5% de las pacientes, respectivamente. Entre los AEOSI más frecuentes destacaron hipotiroidismo (17,8% frente a 6,0%), reacciones relacionadas con la perfusión (5,9% frente a 4,7%), hipertiroidismo (5,0% frente a 0,6%), insuficiencia suprarrenal (4,7% frente a 0%), neumonitis (4,7% frente a 1,9%) y colitis (4,4% frente a 1,3%). Los AEOSI condujeron a la discontinuación de algún componente del tratamiento en el 6,9% de las pacientes tratadas con pembrolizumab y en el 2,5% de las pacientes del brazo control (24).

El desarrollo clínico de los inhibidores de PD-1/PD-L1 en CO había mostrado hasta ahora resultados limitados, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia. En este contexto, KEYNOTE-B96 constituye el primer ensayo fase III que demuestra una mejora estadísticamente significativa en SG con una estrategia basada en inmunoterapia en pacientes con CO resistente al platino.

La autorización se sustenta en una estrategia jerárquica de contraste de hipótesis en la que la SLP en la población CPS ≥ 1 fue la variable principal y permitió la evaluación formal posterior de la SG. Aunque la magnitud del beneficio observada en SLP fue limitada, la posterior demostración de una mejora estadísticamente significativa en SG aporta una evidencia adicional y refuerza la consistencia de los resultados obtenidos. La interpretación de los resultados también debe realizarse en el contexto del rendimiento observado en el brazo control del estudio. La mediana de SLP observada en el brazo control de KEYNOTE-B96 fue superior a la descrita en otros ensayos realizados en cáncer de ovario resistente al platino. Este hecho podría estar relacionado tanto con las características de la población incluida como con la utilización de un tratamiento de base particularmente activo. En este sentido, KEYNOTE-B96 excluyó pacientes con enfermedad primaria platino-refractaria y aquellas con progresión previa durante tratamiento con paclitaxel semanal en monoterapia, además de limitar la inclusión a pacientes con estado funcional ECOG 0-1 y un máximo de dos líneas previas de tratamiento sistémico. Asimismo, la combinación de paclitaxel semanal y bevacizumab ha mostrado previamente una actividad clínica relevante en esta enfermedad. En conjunto, estos factores sugieren que la población evaluada podría presentar un pronóstico más favorable que el observado en otros estudios realizados en cáncer de ovario resistente al platino, circunstancia que debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados del estudio y al realizar comparaciones indirectas con otras opciones terapéuticas.

Los resultados observados son consistentes entre los principales subgrupos analizados: uso de bevacizumab (sí frente a no), tratamiento previo con inhibidores PARP (sí frente a no) e intervalo libre de platino (< 3 meses frente a 3-6 meses desde la finalización del último tratamiento basado en platino hasta la progresión de la enfermedad). Asimismo, la población definida por CPS ≥ 1 representa una proporción importante de las pacientes con cáncer de ovario resistente al platino.

Si bien diversos datos preclínicos y clínicos sugieren que la administración semanal de paclitaxel puede ejercer efectos inmunomoduladores sobre el microambiente tumoral y favorecer la actividad de la inmunoterapia, la relevancia clínica de este mecanismo en los resultados observados en KEYNOTE-B96 no puede establecerse con certeza. La principal limitación para extrapolar el beneficio observado a combinaciones de pembrolizumab con otras pautas de quimioterapia utilizadas en la práctica clínica radica en la ausencia de evidencia clínica prospectiva que demuestre su

eficacia y seguridad en dichos esquemas. Por ello, los resultados del estudio respaldan el uso de la combinación evaluada, sin que pueda asumirse el mismo beneficio para otras combinaciones de pembrolizumab con quimioterapia.

Entre las opciones terapéuticas utilizadas en la práctica clínica para el tratamiento del cáncer de ovario resistente a platino se encuentran paclitaxel semanal, doxorubicina liposomal pegilada, topotecán y gemcitabina. En pacientes candidatas, estos tratamientos pueden combinarse con bevacizumab. Más recientemente, mirvetuximab soravtansina se ha incorporado como opción terapéutica para pacientes con tumores con alta expresión de FR α .

Paclitaxel semanal constituye una de las alternativas más utilizadas en este escenario terapéutico. La evidencia inicial de paclitaxel en cáncer de ovario resistente o refractario a platino procede de un estudio multicéntrico que incluyó 914 pacientes tratadas con paclitaxel en monoterapia, observándose una TRO del 22% (IC95%: 19-25%), incluyendo un 4% de respuestas completas y un 18% de respuestas parciales. La toxicidad hematológica fue el principal EA observado, con leucopenia grado 3-4 en el 78% de las pacientes. Posteriormente, la administración semanal de paclitaxel fue evaluada en un ensayo fase II en pacientes con cáncer de ovario resistente a platino y paclitaxel administrado cada tres semanas. En este estudio se observó una TRO del 25% (IC95%: 13,5-37,5%), confirmando la actividad clínica del esquema semanal incluso en pacientes previamente expuestas a taxanos. Los EA más relevantes fueron neuropatía periférica y toxicidad hematológica, observándose una tolerabilidad global aceptable. Estos resultados contribuyeron a consolidar paclitaxel semanal como uno de los tratamientos de referencia en cáncer de ovario resistente al platino (27,28).

La PLD ha constituido durante años una de las opciones estándar en cáncer de ovario resistente al platino. En el ensayo fase III que la comparó frente a topotecán mostró una eficacia similar, con tasas de respuesta generalmente inferiores al 20% y medianas de SG inferiores a 12 meses. Su perfil de seguridad se caracteriza principalmente por síndrome mano-pie, estomatitis y toxicidad cutánea, presentando menor incidencia de neutropenia grave y trombocitopenia que topotecán, lo que ha favorecido su utilización en determinadas pacientes (29).

Topotecán fue uno de los primeros tratamientos evaluados específicamente en pacientes con cáncer de ovario recurrente tras tratamiento con platino. En el ensayo aleatorizado frente a paclitaxel, la TRO en pacientes resistentes a platino fue del 13,3% con topotecán frente al 6,7% con paclitaxel. En la población global, la mediana de SG fue de 61 semanas con topotecán y 43 semanas con paclitaxel, sin diferencias estadísticamente significativas. Su principal limitación fue la toxicidad hematológica, especialmente neutropenia, que fue más frecuente con topotecán que con paclitaxel (79% frente a 23%) (30).

La evidencia disponible para gemcitabina en monoterapia procede fundamentalmente de estudios fase II en pacientes con cáncer de ovario recurrente, incluyendo población resistente a platino. En estos estudios se han descrito TRO del 16-22%, con una duración de respuesta limitada. En un estudio fase II de gemcitabina en monoterapia se observó una TRO del 16%, con una mediana de duración de respuesta de 4 meses, mientras que otro estudio fase II comunicó una TRO del 22% (IC95%: 10-39%). Su perfil de seguridad se caracteriza principalmente por toxicidad hematológica, fatiga y toxicidad gastrointestinal. En conjunto, la evidencia disponible sugiere actividad clínica de gemcitabina en este contexto, aunque procede principalmente de estudios no comparativos y es menos robusta que la disponible para otros comparadores y su uso en cáncer de ovario resistente al platino no se encuentra recogido en la ficha técnica, correspondiendo a un uso fuera de indicación (31).

La incorporación de bevacizumab a la quimioterapia fue evaluada en el ensayo fase III AURELIA, un estudio aleatorizado que incluyó pacientes con cáncer de ovario resistente al platino previamente tratadas con una o dos líneas de tratamiento. Las pacientes recibieron quimioterapia elegida por el investigador (paclitaxel semanal, PLD o topotecán) sola o en combinación con bevacizumab. La variable principal fue la SLP. La combinación con bevacizumab demostró una mejora estadísticamente significativa en SLP (6,7 frente a 3,4 meses; HR 0,48; IC95%: 0,38-0,60; $p < 0,001$) y en la tasa de respuesta objetiva (27,3% frente a 11,8%; $p = 0,001$). No se observó una mejora estadísticamente significativa en SG (16,6 frente a 13,3 meses; HR 0,85; IC95%: 0,66-1,08). Los EA más característicos asociados a bevacizumab fueron hipertensión arterial, proteinuria y perforación gastrointestinal (32).

El ensayo fase III MIRASOL comparó mirvetuximab soravtansina frente a quimioterapia elegida por el investigador (paclitaxel semanal, PLD o topotecán) en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino y elevada expresión de FR α . La variable principal fue la SLP. Las variables secundarias clave jerarquizadas fueron la TRO, la SG y los PRO. En cuanto a las características basales de la población, el 14% de las pacientes había recibido una línea previa de tratamiento, el 39% había recibido dos líneas previas y el 47% había recibido tres líneas previas. El 55% de las pacientes había estado expuesta previamente a inhibidores de PARP y el 62% había recibido tratamiento previo con bevacizumab. Mirvetuximab demostró una mejora estadísticamente significativa en SG (16,5 frente a 12,8 meses; HR 0,67; IC95%: 0,50-0,89; $p=0,005$), así como en SLP (5,6 frente a 4,0 meses; HR 0,65; IC95%: 0,52-0,81) y TRO (42,3% frente a 15,9%; OR 3,81; IC95%: 2,44-5,94). El perfil de seguridad estuvo caracterizado principalmente por toxicidad ocular reversible (visión borrosa y queratopatía), neuropatía periférica y acontecimientos gastrointestinales (33).

No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que comparasen directamente pembrolizumab en combinación con paclitaxel semanal, con o sin bevacizumab, frente a otras opciones terapéuticas utilizadas en la práctica clínica para el tratamiento del cáncer de ovario resistente al platino. Por tanto, la evidencia comparativa directa disponible se limita al ensayo KEYNOTE-B96, en el que pembrolizumab se evaluó frente a placebo sobre el mismo tratamiento de base.

Tampoco se identificaron comparaciones indirectas publicadas que permitieran estimar la eficacia o seguridad comparada de pembrolizumab en combinación con paclitaxel semanal, con o sin bevacizumab frente a los principales comparadores considerados en esta indicación. Existen revisiones sistemáticas y metaanálisis en red en cáncer de ovario resistente al platino, pero éstos fueron desarrollados con anterioridad a la disponibilidad de los resultados de KEYNOTE-B96 y, por tanto, no incorporan la evidencia actualmente disponible para pembrolizumab. En consecuencia, la comparación con el resto de las opciones terapéuticas debe realizarse de forma descriptiva, teniendo en cuenta las diferencias existentes entre los estudios en cuanto a población, diseño, biomarcadores, tratamientos previos y variables de eficacia evaluadas.

Aunque las diferencias metodológicas entre estudios impiden establecer comparaciones indirectas robustas entre tratamientos, los resultados de KEYNOTE-B96 pueden contextualizarse respecto a la evidencia disponible para las opciones terapéuticas utilizadas en cáncer de ovario resistente al platino. Históricamente, los tratamientos citotóxicos en monoterapia, incluyendo paclitaxel semanal, PLD, topotecán o gemcitabina, han mostrado tasas de respuesta generalmente inferiores al 25% y beneficios limitados en términos de supervivencia. La incorporación de bevacizumab a la quimioterapia en el estudio AURELIA permitió mejorar de forma significativa la SLP, aunque no demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG. Más recientemente, mirvetuximab soravtansina ha demostrado mejoras estadísticamente significativas tanto en SLP como en SG en una población seleccionada con elevada expresión de FR α . Se trata de la primera terapia dirigida frente a FR α que ha demostrado este beneficio en cáncer de ovario resistente al platino.

En este contexto, KEYNOTE-B96 constituye el primer ensayo fase III que demuestra una mejora estadísticamente significativa en SG con una estrategia basada en inmunoterapia en cáncer de ovario resistente al platino. No obstante, las diferencias existentes entre los estudios en cuanto a criterios de selección, biomarcadores, tratamientos concomitantes y características pronósticas de las pacientes limitan la posibilidad de establecer comparaciones fiables entre magnitudes de efecto observadas. Asimismo, debe considerarse que el brazo control de KEYNOTE-B96 mostró una SLP superior a la descrita históricamente en otros estudios realizados en esta enfermedad, lo que podría reflejar tanto las características de la población incluida como la actividad del tratamiento de base utilizado.

Las recomendaciones de las principales guías clínicas continúan considerando paclitaxel semanal, PLD, topotecán y gemcitabina, con o sin bevacizumab, como opciones terapéuticas relevantes en cáncer de ovario resistente al platino. Asimismo, mirvetuximab soravtansina se ha incorporado recientemente como una alternativa dirigida para pacientes con elevada expresión de FR α .

Las guías NCCN para cáncer de ovario (versión 4.2026) incorporan pembrolizumab en combinación con paclitaxel semanal, con o sin bevacizumab, entre las opciones útiles en determinadas circunstancias —categoría 2A— para

pacientes con cáncer de ovario resistente al platino y tumores PD-L1 positivos, definidos por un CPS ≥ 1 , a partir de los resultados del ensayo KEYNOTE-B96. Asimismo, incluye mirvetuximab soravtansina entre las opciones preferentes — categoría 1— para pacientes con tumores con expresión de FR α en $\geq 75\%$ de las células tumorales (16).

La actualización exprés de 2026 de la guía ESMO identifica paclitaxel semanal, doxorrubicina liposomal pegilada, topotecán y gemcitabina como opciones de quimioterapia no basada en platino en pacientes en quienes el platino no se considera una opción [I,B], y reconoce el papel de bevacizumab en combinación con quimioterapia no basada en platino [I,A]. Asimismo, recomienda mirvetuximab soravtansina en pacientes con carcinoma seroso de alto grado, intervalo libre de platino inferior a 6 meses, elevada expresión de FR α $\geq 75\%$ de las células tumorales viables con intensidad de tinción 2+ o 3+— y entre una y tres líneas sistémicas previas [I,A]. Esta actualización no incorpora recomendaciones específicas para pembrolizumab en esta indicación (23).

La actualización de 2025 de la guía SEOM-GEICO para cáncer de ovario de 2023 establece que, cuando el platino no se considera una opción, mirvetuximab soravtansina es la opción preferente [I,A] en pacientes con elevada expresión de FR α $\geq 75\%$ de las células tumorales con intensidad de tinción $\geq 2+$ — y no más de tres líneas previas de tratamiento. En pacientes con baja expresión de FR α $< 75\%$ —, considera preferentes las alternativas no basadas en platino en monoterapia [I,B] y recomienda la adición de bevacizumab a la quimioterapia no basada en platino en ausencia de contraindicaciones [I,A]. La actualización no incorpora recomendaciones relativas al uso de pembrolizumab en este escenario clínico (18).

La escala ESMO-MCBS (European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale) es una herramienta desarrollada para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los tratamientos oncológicos. En el contexto de enfermedad avanzada o no curativa, la escala clasifica los tratamientos en una puntuación de 1 a 5, correspondiendo las puntuaciones más elevadas a una mayor magnitud del beneficio clínico. En el momento de elaboración de este informe no se identificó una evaluación oficial mediante ESMO-MCBS para pembrolizumab en combinación con paclitaxel, con o sin bevacizumab, basada en los resultados del ensayo KEYNOTE-B96. Por tanto, no es posible establecer una valoración formal de la magnitud del beneficio clínico de esta combinación mediante dicha herramienta (34).

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes

Nombre	Pembrolizumab (Keytruda ®) + paclitaxel +/- bevacizumab (25,35,36)	Paclitaxel +/- bevacizumab (36,37)	PLD +/- bevacizumab (36,38)	Topotecán +/- bevacizumab (36,39)	Gemcitabina +/- bevacizumab (36,40)	Mirvetuximab soravtansina (Elahere ®) (41)
Presentación	Pembrolizumab: concentrado para solución para perfusión. Viales de 100 mg/4 ml. Paclitaxel: concentrado para perfusión. Bevacizumab: concentrado para perfusión.	Paclitaxel: concentrado para perfusión. Bevacizumab: concentrado para perfusión.	PLD: concentrado para dispersión para perfusión. Bevacizumab: concentrado para perfusión.	Topotecán: concentrado para perfusión o polvo para solución para perfusión. Bevacizumab: concentrado para perfusión.	Gemcitabina: polvo para solución para perfusión. Bevacizumab: concentrado para perfusión.	Mirvetuximab soravtansina concentrado para solución para perfusión. Vial de 100 mg/20 ml.
Posología y vía de administración	Pembrolizumab 200 mg IV cada 3 semanas + paclitaxel semanal (80 mg/m ²) ± bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.	Paclitaxel semanal (80 mg/m ² IV) ± bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.	PLD 40-50 mg/m ² IV cada 4 semanas ± bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.	Topotecán 4 mg/m ² IV días 1-5 cada 21 días o pauta semanal ± bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.	Gemcitabina 1000 mg/m ² IV días 1 y 8 cada 21 días ± bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.	Mirvetuximab soravtansina 6 mg/kg (peso ajustado) IV cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.
Indicación aprobada en FT	Pembrolizumab en combinación con paclitaxel, con o sin bevacizumab para el tratamiento del carcinoma epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente a platino en pacientes adultas cuyos tumores expresen PD L1 con una CPS ≥ 1 y que han recibido uno o dos tratamientos sistémicos previos.	Bevacizumab en combinación con paclitaxel, topotecán, o PLD está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF	Bevacizumab en combinación con paclitaxel, topotecán, o PLD está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF	Bevacizumab en combinación con paclitaxel, topotecán, o PLD está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF	No dispone de indicación específica en FT para cáncer de ovario resistente al platino.	Mirvetuximab Soravtansina en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el receptor de folato alfa (FRα) y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos

Características diferenciales						
----------------------------------	--	--	--	--	--	--



4.- Conclusión

Pembrolizumab en combinación con paclitaxel semanal, con o sin bevacizumab, demostró en el ensayo fase III KEYNOTE-B96 una mejora estadísticamente significativa tanto en SLP, con una mediana de 8,3 meses en el brazo de pembrolizumab frente a 7,2 meses en el brazo control (HR: 0,72; IC 95%: 0,58-0,89; $p = 0,0014$), como en SG, con una mediana de 18,2 meses frente a 14,0 meses, respectivamente (HR: 0,76; IC 95%: 0,61-0,94; $p = 0,0053$), en pacientes con carcinoma epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente al platino, con expresión tumoral de PD-L1 CPS ≥ 1 y que habían recibido una o dos líneas previas de tratamiento sistémico. Aunque la magnitud absoluta del beneficio en SLP fue modesta, la demostración de una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en SG refuerza la relevancia clínica de los resultados obtenidos en esta población.

El perfil de seguridad fue consistente con el conocido para pembrolizumab y la quimioterapia empleada. La incidencia global de EA fue elevada en ambos grupos (99,7% frente a 99,4%), observándose una mayor frecuencia de EA de grado ≥ 3 (82,5% frente a 70,8%), SAE (55,6% frente a 38,4%), AEOSI (39,1% frente a 18,9%) y discontinuaciones relacionadas con el tratamiento (41,3% frente a 34%) en el brazo de pembrolizumab respecto al brazo control. No obstante, la incidencia de EA con desenlace mortal fue similar entre ambos grupos (4,7% frente a 4,4%).

La evidencia disponible sustenta el uso de pembrolizumab en combinación con paclitaxel semanal, con o sin bevacizumab, frente a paclitaxel semanal administrado con o sin bevacizumab, al haber demostrado una mejora estadísticamente significativa en SLP y SG sobre este esquema en el ensayo KEYNOTE-B96, única comparación directa disponible para pembrolizumab en esta indicación. Dado que paclitaxel semanal, con o sin bevacizumab, constituye una de las opciones terapéuticas de referencia en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino, pembrolizumab en combinación con paclitaxel semanal, con o sin bevacizumab, se considera una alternativa terapéutica preferente frente a este tratamiento en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 CPS ≥ 1 .

No se dispone de comparaciones directas ni de comparaciones indirectas robustas que permitan establecer la eficacia relativa de pembrolizumab añadido a otros esquemas de quimioterapia habitualmente utilizados en este contexto, como PLD, topotecán o gemcitabina, administrados con o sin bevacizumab. No obstante, teniendo en cuenta el beneficio demostrado en SG en KEYNOTE-B96 y el limitado beneficio históricamente observado con las alternativas basadas exclusivamente en quimioterapia, con o sin bevacizumab, pembrolizumab en combinación con paclitaxel semanal, con o sin bevacizumab, se considera una opción terapéutica preferente en pacientes con tumores PD-L1 CPS ≥ 1 candidatos a tratamiento sistémico.

En pacientes con elevada expresión de FR α , mirvetuximab soravtansina constituye asimismo una opción terapéutica relevante. Dado que no existen comparaciones directas ni indirectas entre ambas estrategias y que la evidencia disponible procede de estudios realizados en poblaciones diferentes, no es posible establecer una preferencia entre pembrolizumab en combinación con paclitaxel semanal $\pm$ bevacizumab y mirvetuximab soravtansina en pacientes con elevada expresión de FR α . Por tanto, ambas constituyen opciones terapéuticas en este escenario clínico, debiendo individualizarse la elección del tratamiento en función de las características de la paciente y del tumor.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Mama Ovario Hereditario (AMOH) y la Asociación de Afectadas por Cáncer de Ovario y ginecológico (ASACO) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024 [Internet]. [citado 1 de junio de 2026]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. Dalmartello M, La Vecchia C, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, Negri E, et al. European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer. *Ann Oncol*. 1 de marzo de 2022;33(3):330-9. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.007
3. El cáncer en cifras | SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [citado 1 de junio de 2026]. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>
4. The American Journal of Surgical Pathology [Internet]. [citado 1 de junio de 2026]. Disponible en: https://journals.lww.com/ajsp/abstract/2016/12000/the_surveillance_epidemiology_and_end_results.1.aspx
5. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 1 de octubre de 2023;34(10):833-48. doi:10.1016/j.annonc.2023.07.011
6. Reid F, Bhatla N, Oza AM, Blank SV, Cohen R, Adams T, et al. The World Ovarian Cancer Coalition Every Woman Study: identifying challenges and opportunities to improve survival and quality of life. *Int J Gynecol Cancer*. 1 de febrero de 2021;31(2):238-44. doi:10.1136/ijgc-2019-000983
7. Cobb LP, Gaillard S, Wang Y, Shih IM, Secord AA. Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms. *Gynecol Oncol Res Pract*. 12 de mayo de 2015;2(1):1. doi:10.1186/s40661-015-0008-z
8. O'Shannessy DJ, Somers EB, Smale R, Fu YS. Expression of Folate Receptor- α (FRA) in Gynecologic Malignancies and its Relationship to the Tumor Type. *Int J Gynecol Pathol*. mayo de 2013;32(3):258. doi:10.1097/PGP.0b013e3182774562
9. Weiderpass E, Tyczynski JE. Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and Without a BRCA1/2 Mutation. *Mol Diagn Ther*. 1 de diciembre de 2015;19(6):351-64. doi:10.1007/s40291-015-0168-x
10. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with metaanalysis | Oncotarget [Internet]. [citado 1 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/article/12306/text/>
11. Quesada S, Penault-Llorca F, Matias-Guiu X, Banerjee S, Barberis M, Coleman RL, et al. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: Global expert consensus on testing and a comparison of companion diagnostics. *Eur J Cancer*. 17 de enero de 2025;215:115169. doi:10.1016/j.ejca.2024.115169
12. Ratnaparkhi R, Javellana M, Jewell A, Spoozak L. Evaluation of Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 1 de febrero de 2024;25(2):237-60. doi:10.1007/s11864-024-01176-6
13. Roma C, Esposito Abate R, Sacco A, Califano D, Arenare L, Bergantino F, et al. Harmonization of homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer: Results from the MITO16A/MaNGO-OV2 trial. *Eur J Cancer*. 1 de julio de 2024;206:114127. doi:10.1016/j.ejca.2024.114127
14. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019) | Clinical and Translational Oncology | Springer Nature Link [Internet]. [citado 1 de junio de 2026]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-019-02262-0>
15. Crane LMA, Arts HJG, van Oosten M, Low PS, van der Zee AGJ, van Dam GM, et al. The effect of chemotherapy on expression of folate receptor-alpha in ovarian cancer. *Cell Oncol*. 1 de febrero de 2012;35(1):9-18. doi:10.1007/s13402-011-0052-6
16. NCCN Guidelines Ovarian Cancer V4.2026 [Internet]. [citado 29 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
17. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer | Nature Reviews Clinical Oncology [Internet]. [citado 1 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2013.5>

18. Perez-Fidalgo JA, Gálvez-Montosa F, Guerra EM, Madariaga A, Manzano A, Martín-Lorente C, et al. SEOM-GEICO clinical guideline on epithelial ovarian cancer (2023). *Clin Transl Oncol*. 1 de noviembre de 2024;26(11):2758-70. doi:10.1007/s12094-024-03531-3
19. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial*. *Ann Oncol*. 1 de noviembre de 2024;35(11):981-92. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2241
20. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 20 de enero de 2023;41(3):609-17. doi:10.1200/JCO.22.01549
21. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol*. diciembre de 2022;40(34):3952-64. doi:10.1200/JCO.22.01003
22. Informe de Posicionamiento Terapéutico de mirvetuximab soravtansina (Elahere®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el receptor de folato alfa (FRα) y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos [Internet]. [citado 1 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-374-Elahere-mirvetuximab-soravtansina.pdf>
23. González-Martín A, Ledermann JA. ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the management of epithelial ovarian cancer. *ESMO Open*. 1 de febrero de 2026;11(2). doi:10.1016/j.esmoop.2025.106032 PubMed PMID: 41741111.
24. European Assessment Report Keytruda-Pembrolizumab EMA/VR/0000293815.
25. FICHA TECNICA PEMBROLIZUMAB-KEYTRUDA.
26. Nicoletta Colombo*, Emese Zsiros*, Gabriella Parma, Eliana Rulli, Alexandra Sebastianelli, Mariusz Bidzinski, Carlos Gallardo, Emad Matanes, Kosei Hasegawa, Fatih Kose, Manuel Magallanes-Maciel, Rebecca A Herbertson, Sumitra Ananda, Judith R Kroep, Andreia Cristina de Melo, Philip R Debruyne, Jae-Weon Kim, Jalid Sehouli, Marc-Edy Pierre, Sakari Hietanen, Claudio Zamagni, Xin Lu, Bradley J Monk, Robert L Coleman, Xuan Peng, Karin Yamada, Agata M Bogusz, Thibault De La Motte Rouge, Xiaohua Wu, on behalf of the ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96, investigators. Pembrolizumab plus weekly paclitaxel in platinum-resistant recurrent ovarian cancer (ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2026 407 1525–37.
27. Markman M, Hall J, Spitz D, Weiner S, Carson L, Van Le L, et al. Phase II Trial of Weekly Single-Agent Paclitaxel in Platinum/Paclitaxel-Refractory Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. mayo de 2002;20(9):2365-9. doi:10.1200/JCO.2002.09.130
28. Trimble EL, Adams JD, Vena D, Hawkins MJ, Friedman MA, Fisherman JS, et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J Clin Oncol*. diciembre de 1993;11(12):2405-10. doi:10.1200/JCO.1993.11.12.2405
29. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1 de octubre de 2004;95(1):1-8. doi:10.1016/j.ygyno.2004.07.011
30. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. junio de 1997;15(6):2183-93. doi:10.1200/JCO.1997.15.6.2183
31. Berg T, Nøttrup TJ, Roed H. Gemcitabine for recurrent ovarian cancer - a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 1 de diciembre de 2019;155(3):530-7. doi:10.1016/j.ygyno.2019.09.026
32. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. mayo de 2014;32(13):1302-8. doi:10.1200/JCO.2013.51.4489

33. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y, Banerjee S, Lorusso D, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 6 de diciembre de 2023;389(23):2162-74. doi:10.1056/NEJMoa2309169
34. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0). *Ann Oncol*. 1 de agosto de 2025;36(8):866-908. doi:10.1016/j.annonc.2025.04.006 PubMed PMID: 40409995.
35. FICHA TECNICA PACLITAXEL TEVA 6 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 14 de mayo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66997/FichaTecnica_66997.html
36. FICHA TECNICA AVASTIN 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 12 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300002/FT_04300002.html
37. FICHA TECNICA PACLITAXEL TEVA 6 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 14 de mayo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66997/FichaTecnica_66997.html
38. FICHA TECNICA DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADO DR. REDDYS 2 MG/ML CONCENTRADO PARA DISPERSION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 12 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/90025/FT_90025.html
39. FICHA TECNICA TOPOTECAN ACCORD 1 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 12 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76570/FichaTecnica_76570.html
40. FICHA TECNICA GEMCITABINA GP-PHARM 1000 mg POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 12 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73627/FichaTecnica_73627.html
41. FICHA TECNICA ELAHERE 5 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 12 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241866001/FT_1241866001.html