

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-226/V1/29012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en tumores sólidos (cáncer gástrico, de intestino delgado o de vías biliares), irresecable o metastásico con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR) que ha progresado durante o después de al menos un tratamiento previo

Fecha de publicación: 29 de enero de 2024

Índice

Introducción 2

Pembrolizumab (Keytruda®) 3

 Farmacología 4

 Eficacia (16,33,34,35,36) 4

 Cáncer gástrico 5

 Cáncer de intestino delgado 8

 Cáncer de vías biliares 10

 Limitaciones, validez y utilidad práctica 12

 Evaluaciones por otros organismos 13

 Seguridad (16,33,34,35,36) 13

 Valoración del beneficio clínico 16

Discusión 16

 Cáncer gástrico 16

 Cáncer de intestino delgado 18

 Cáncer biliar/colangiocarcinoma 19

Conclusión 20

Grupo de expertos 22

Referencias 23



Introducción

La inestabilidad de microsatélites (MSI, por sus siglas en inglés, *microsatellite instability*) es la acumulación progresiva de alteraciones en los loci de microsatélites de genes con importancia reguladora. Según cuál sea el grado de alteración de los genes codificantes de las proteínas de reparación de errores en la replicación del ADN (MMR, por sus siglas en inglés, *DNA mismatch repair* o sistema de reparación de apareamientos erróneos), la inestabilidad de microsatélites se denomina MSI-H (H: high/alta) o MSI-L (L: low/baja). La MSI tiene actualmente interés para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de varios tipos de cáncer. Los tumores de endometrio, colorrectal y gástrico, son los que tienen la prevalencia más alta de MSI-H, generalmente por encima del 10% (1). Los cánceres MSI-H generalmente se caracterizan por una alta carga mutacional y una carga de neoantígenos específica del tumor mediada por MSI y defectos comunes en MMR, y pueden demostrar una expresión altamente regulada al alza de PD-1 y PD-L1, así como otros puntos de control inmunitarios (2), si bien, no todos los pacientes con tumores MSI-H responden a la inmunoterapia.

La prevalencia de MSI-H en diferentes tumores varía según el tipo de tumor y el estadio de la enfermedad. La prevalencia de MSI-H en estadios avanzados de la enfermedad es generalmente más baja que en estadios iniciales (3). En cáncer gástrico (CG) la MSI-H está presente en aproximadamente el 9% al 20%, siendo del 5-8% en estadio IV (3,4,5). En cáncer de intestino delgado se ha estimado una prevalencia de MSI-H del 10%, del 2 al 6% en estadios avanzados en comparación con el 7 al 15% en pacientes en estadios iniciales de la enfermedad (6,7). La prevalencia informada de MSI-H en pacientes con cáncer biliar es del 1% al 3% (8).

El objetivo del tratamiento en pacientes con cáncer avanzado o metastásico es paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

La sub-tipificación de los cánceres según su perfil molecular, tiene como objetivo identificar alteraciones genéticas que puedan convertirse en dianas terapéuticas. Los resultados de los ensayos respectivos apoyan la actividad de los fármacos anti-PD-1 y anti-PD-L1 en el tratamiento de tumores sólidos con MSI-H/dMMR. Hasta la autorización de la inmunoterapia, los pacientes con tumores MSI-H o dMMR recibían el tratamiento estándar para el tipo de tumor según su localización e independientemente de la alteración molecular.

El cáncer gástrico (CG) es el quinto cáncer en incidencia, con grandes diferencias geográficas. China es el país con mayor incidencia del mundo y en Japón es el cáncer más frecuente en varones. En Europa central y oriental la tasa de incidencia es de 11,3 por 100.000 (9). En 2021 el CG fue la sexta causa principal de muerte por cáncer en España (2.959 en hombres y 1879 en mujeres) (10). Se estima que para el año 2023 el número de nuevos casos de CG sea de 6.932 (4.231 en hombres y 2.701 en mujeres) (10). Los pacientes con CG se diagnostican con mayor frecuencia en el estadio IV (46-57%). Desde el punto de vista histológico, la mayoría de los cánceres gástricos (85%) son adenocarcinomas (ADC) (11). Los factores de riesgo de CG incluyen el sexo masculino (la incidencia es el doble), infección por *Helicobacter pylori*, alimentos en salazón o ahumados, tabaquismo, gastritis atrófica, gastrectomía parcial y enfermedad de Ménétrier (12). Los pacientes con CG con MSI-H tienden a ser mayores, del sexo femenino, con localización distal del tumor, tipo intestinal de la clasificación de Lauren, tipo histológico diferenciado y en casos familiares, suelen asociarse con síndrome de Lynch (7). La mayor parte de los pacientes tendrán enfermedad irreseccable al diagnóstico.

Las guías clínicas en CG recomiendan considerar el tratamiento quimioterápico en estadios avanzados y metastásico inoperable, al haber mostrado una mejora en supervivencia y calidad de vida en comparación con el tratamiento de soporte, si bien, se debe tener en cuenta las comorbilidades, la función orgánica y la situación funcional en la consideración del tratamiento quimioterápico (11,13). Con respecto a la segunda línea de tratamiento del CG, las actitudes han sido hasta ahora muy diferentes según médicos, países y continentes. Docetaxel, irinotecán o paclitaxel son los medicamentos que se pueden utilizar en este escenario en pacientes con buen estado funcional, ramucirumab en combinación con paclitaxel podría ser una opción en segunda línea, en pacientes con ECOG 0-1 y que no hayan recibido taxanos en primera línea (14). Se han considerado factores pronósticos independientes para la segunda línea:

estado funcional, nivel de hemoglobina, antígeno carcinoembrionario (CEA), la enfermedad localmente avanzada, número de localizaciones metastásicas y tiempo a la progresión en la primera línea. Recientemente, en la UE se han aprobado nivolumab y pembrolizumab en primera línea, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina+platino, nivolumab en combinación con quimioterapia para pacientes adultos con adenocarcinoma esofagagástrico HER2 negativo y CPS ≥ 5 (15) y pembrolizumab en combinación con quimioterapia para adenocarcinoma de la unión gastroesofágica o de esófago HER2 negativo con CPS ≥ 10 (16).

El cáncer de intestino delgado es un tumor poco frecuente, representa el 4% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales (17). De los subtipos histológicos, el adenocarcinoma es el más frecuente (30-50%). Generalmente se diagnostica entre los 50 y los 70 años. Los factores de mal pronóstico son, principalmente, infiltración de ganglios linfáticos, metástasis ganglionares, localización duodenal, tabaquismo, edad avanzada, estadio tumoral avanzado, pobre diferenciación y reseccabilidad incompleta del tumor (18). Aunque la supervivencia global a los 5 años es del 25-35%, en estadio IV es del 3-5% (19,20). El tratamiento primario curativo es la resección quirúrgica. Cuando el tumor se considera irresecable, la cirugía de derivación intestinal se recomienda en casos de obstrucción intestinal, perforación o sangrado incontrolable o la quimioterapia como tratamiento paliativo (20). Los esquemas de quimioterapia FOLFOX (ácido folínico + 5-fluorouracilo [5-FU] + oxaliplatino), CAPOX (capecitabina + oxaliplatino), FOLFIRI (ácido folínico + 5-FU + irinotecán) o FOLFIRINOX (ácido folínico + 5-FU + irinotecán + oxaliplatino) con o sin bevacizumab han sido hasta ahora el estándar de tratamiento de primera línea del adenocarcinoma de intestino delgado (21,22,23,24,25). Más allá de esta primera línea en la enfermedad metastásica, no hay un estándar de tratamiento actualmente recomendado.

Se consideran cánceres de vías biliares aquellos que se localizan en la zona comprendida desde los conductos intrahepáticos hasta la ampolla de Vater (26). Se trata de tumores muy poco frecuentes (<1%) (27), con mal pronóstico a corto plazo, fundamentalmente debido a la combinación de dos factores: su diagnóstico suele producirse en fases tardías de la enfermedad (60%) y suele localizarse en zonas de difícil resección quirúrgica (menos del 40% de todos los casos, son candidatos a resección quirúrgica), que hasta el momento es la única opción curativa (28,29). A pesar de los avances que se han logrado en el conocimiento fisiopatológico, el pronóstico de los pacientes no ha mejorado de manera sustancial en las últimas décadas con una supervivencia a los 5 años del 7-20% y con altas tasas de recurrencia tras la resección (30). En 2021 en nuestro país se comunicaron 5.066 fallecimientos por tumor maligno del hígado y vías biliares intrahepáticas (3.456 en varones y 1.610 en mujeres) y se estiman 2.684 nuevos casos sólo de cáncer de vesícula biliar para el año 2023 (1.834 en hombres y 1.264 en mujeres) (10). En cuanto al tratamiento sistémico en cáncer de vía biliar, la combinación gemcitabina y cisplatino (31) es el tratamiento estándar en primera línea. En segunda línea el esquema FOLFOX (ácido folínico + 5-FU + oxaliplatino) es el tratamiento estándar aceptado en práctica clínica, al ser el único esquema que ha mostrado en un ensayo de fase III (ABC-06) ser superior a placebo, con el que se obtiene una mejora en supervivencia de un mes respecto al tratamiento de soporte sintomático (32). Las fluoropirimidinas se pueden utilizar como monoterapia en este entorno en pacientes con importante neurotoxicidad acumulada.

Al igual que en el resto de los pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes. Se debe asesorar a los pacientes sobre el impacto de la obesidad, estilos de vida y nutrición.

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab en monoterapia ha sido autorizado para el tratamiento del cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar, irresecable o metastásico con MSI-H o dMMR que ha progresado durante o después de al menos un tratamiento previo, indicación objeto de evaluación de este informe de posicionamiento.

Pembrolizumab también está autorizado en monoterapia en otros tumores con MSI-H o dMMR en adultos, indicaciones que no son objeto de desarrollo en este informe de posicionamiento, obtenidas en la misma autorización:

- cáncer colorrectal irreseccable o metastásico después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina;
- cáncer de endometrio 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.

La dosis recomendada de pembrolizumab en monoterapia en adultos es de 200 mg cada 3 semanas (posología de la cohorte K del estudio pivotal KEYNOTE 158) o 400 mg cada 6 semanas en perfusión intravenosa. La administración de pembrolizumab puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable hasta un máximo de 35 ciclos (aproximadamente 2 años). No se recomienda la reducción de la dosis. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento en función de la seguridad y tolerabilidad de cada paciente (16).

De acuerdo con los modelos y simulación de las relaciones dosis/exposición de pembrolizumab, no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia o en la seguridad entre las dosis de 200 mg cada 3 semanas, de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y de 400 mg cada 6 semanas (16).

Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con pembrolizumab en pacientes que han experimentado previamente miocarditis relacionada con el sistema inmunitario.

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con pembrolizumab. Como pembrolizumab se elimina de la circulación mediante catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Antes de iniciar tratamiento se debe determinar el estado tumoral MSI-H/dMMR mediante una prueba validada.

Keytruda® (pembrolizumab) está disponible como concentrado para solución para perfusión. El vial de 4 ml contiene 100 mg de pembrolizumab (25 mg/ml).

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral (16).

Eficacia (16,33,34,35,36)

La eficacia y seguridad de pembrolizumab en monoterapia en cáncer gástrico, de intestino delgado o vía biliar, irreseccable o metastásico con MSI-H o dMMR que ha progresado durante o después de al menos un tratamiento previo se basa en los resultados de la cohorte K de último análisis intermedio (IA11) del ensayo KEYNOTE-158, de fase II, de un solo brazo, abierto, multicohorte, en pacientes con tumores sólidos avanzados previamente tratados, evaluados para biomarcadores predictivos.

El estudio incluyó varias cohortes con diferentes tipos de tumores: carcinoma anal (cohorte A), adenocarcinoma de vía biliar (cohorte B), tumores neuroendocrinos (cohorte C), carcinoma endometrial (cohorte D), carcinoma cervical de células escamosas (cohorte E), carcinoma vulvar (cohorte F), cáncer microcítico de pulmón (cohorte G), mesotelioma (cohorte H), carcinoma de tiroides papilar o folicular (cohorte I), carcinoma de glándulas salivares (cohorte J), o cualquier tumor sólido avanzado (incluidos los anteriores y con excepción del cáncer colorrectal) que presentase MSI-H/dMMR (cohorte K) (35).

El estado tumoral MSI o MMR se determinó utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o inmunohistoquímica (IHQ), respectivamente. Se determinó también el estado de PD-L1 pero no la mutación POLE. No se presentaron estudios de dosis-respuesta.

En la cohorte K del estudio KEYNOTE-158 se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años), con tumores sólidos avanzados (metastásico y/o no resecable) \geq estadio III C confirmado histológica o citológicamente, 179/351 (50,9%) tenían cáncer de endometrio, gástrico, intestino delgado, biliar o pancreático MSI-H, en el corte de datos de 5 de octubre de 2020, y recibieron pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta 24 meses (35 ciclos). Podía interrumpirse el tratamiento en caso de respuesta completa (RC) si el paciente había recibido al menos 8 ciclos (aproximadamente 6 meses) y al menos 2 ciclos después de detectarse la RC. Si los pacientes que habían completado el curso de tratamiento (35 ciclos, 2 años) o lo habían suspendido por RC o por causas distintas de progresión o intolerancia, experimentaban luego progresión radiológica, podrían administrarse 17 ciclos más (aproximadamente un año) en un segundo curso de tratamiento, a criterio del investigador (33,35).

Se incluyeron pacientes con estado funcional ECOG de 0 o 1, enfermedad medible según criterios RECIST v1.1 confirmada por revisión radiológica central independiente (RCI), sin alteraciones funcionales, con esperanza de vida de al menos 3 meses, con progresión de la enfermedad tras un tratamiento de quimioterapia sistémica previa y con un seguimiento de al menos 6 meses. Se excluyeron del estudio pacientes con metástasis cerebrales activas y/o meningitis carcinomatosa, pacientes con enfermedad autoinmune activa con tratamiento sistémico en los 2 años previos, u otra neoplasia maligna adicional conocida dentro de los 2 años anteriores, también se excluyeron pacientes con inmunodeficiencia o en tratamiento con esteroides sistémicos o cualquier otro tratamiento inmunosupresor en los 7 días previos. No se permitió el tratamiento previo con inmunoterapia (anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2) o cualquier otro anticuerpo inmunomodulador. Los pacientes debían haberse recuperado de cualquier toxicidad de tratamientos previos.

Los pacientes debían tener muestra de tejido evaluable para el análisis de biomarcadores de una lesión tumoral no irradiada previamente. La determinación de los biomarcadores se realizó en un laboratorio central.

Se realizó la evaluación del estado tumoral cada 9 semanas durante el primer año o antes si estaba clínicamente indicado y posteriormente cada 12 semanas (33).

En una actualización posterior de datos de la cohorte K, con fecha de corte de 15 de octubre de 2021, se proporcionaron datos de 205 pacientes con MSI-H, 83 pacientes con cáncer de endometrio, 51 con cáncer gástrico, 27 con cáncer de intestino delgado, 22 con cáncer biliar y 22 con cáncer de páncreas, que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab y con un seguimiento de al menos 6 meses.

La población total de pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento fue la población primaria para el análisis de eficacia.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por RCI según criterios RECIST 1.1. La TRO se definió como la proporción de pacientes con respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP) confirmada por RCI. Los pacientes con respuesta no evaluable, desconocida o ausente se consideraron no respondedores. Las variables secundarias de eficacia fueron la duración de la respuesta (DR) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por RCI según criterios de evaluación de la respuesta de tumores sólidos RECIST v1.1 y la supervivencia global (SG).

Se describen a continuación los resultados de eficacia para cada tumor.

Cáncer gástrico (33)

En el corte de datos actualizado con fecha de 15 de octubre de 2021 (IA11), se proporcionaron datos de 51 pacientes. En el momento de este análisis, de los 51 pacientes con cáncer gástrico, 6 (11,8%) pacientes continuaban con el tratamiento

del estudio y 10 (19,6%) habían completado el tratamiento con pembrolizumab. De los 35 (68,6%) que habían suspendido el tratamiento, 19 (37,3%) lo suspendieron por progresión de la enfermedad y 12 (23,5%) por efectos adversos (EA). Veintiséis (51%) pacientes habían fallecido a fecha del corte de datos.

Las características basales de los 51 pacientes con cáncer gástrico fueron: mediana de edad de 67 años (rango: 41 a 89); 57% ≥ 65 años; 64,7% varones, 62,7% de raza blanca, 27,5% de raza asiática; 45,1% con un estado funcional ECOG de 0 y 54,9% con ECOG de 1. Todos los pacientes tenían enfermedad M1, el 92,2% en estadio IV y 7,8% en estadio IVB, 98% sin metástasis cerebrales al inicio. Un 27,5% de los pacientes habían recibido radioterapia previa, el 64,7% había tenido una cirugía oncológica previa y todos los pacientes (100%) habían recibido un tratamiento sistémico previo y el 45,1% recibieron 2 o más líneas previas de tratamiento. En cuanto al tratamiento previo, 28 (54,9%) pacientes habían recibido un régimen de quimioterapia con fluorouracilo, 9 (17,6%) un régimen con paclitaxel y carboplatino, 9 (17,6%) con capecitabina y oxaliplatino y 5 (9,8%) pacientes recibieron otros tratamientos. La expresión PD-L1 fue positiva (CPS ≥ 1) en 6 pacientes (11,8%), 5 (9,8%) pacientes tuvieron PD-L1 negativo (CPS < 1) y en 40 (78,4%) pacientes la expresión de PD-L1 no se conocía.

Los resultados de eficacia de la cohorte K con cáncer gástrico y MSI-H, se resumen en la tabla 1 (33). La mediana de seguimiento fue de 13,9 meses (rango: 1,1 a 66,9).

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-158, en pacientes con cáncer gástrico con MSI-H (33)

Cáncer gástrico MSI-H	Corte base datos de 15-OCT-2021
Variables	Pembrolizumab n = 51
Variable principal: Tasa de respuesta objetiva (TRO)* RCI - RECIST v 1.1	
TRO (RC + RP), % (IC 95%)	37,3% (24,1-51,9)
Respuestas completas (RC) % (IC 95%)	13,7% (5,7-26,33)
Respuestas parciales (RP) % (IC 95%)	23,5% (12,8-37,5)
Enfermedad estable (EE), % (IC 95%)	13,7% (5,7-23,6)
Progresión de la enfermedad (PE), % (IC 95%)	35,3% (22,4-49,9)
Tasa control de la enfermedad (TCE = RC+RP+EE), % (IC 95%)	51,0% (36,6-65,2)
Tiempo hasta la respuesta (TTR), meses	
Mediana TTR, meses (rango)	3,8 (1,9-6,5)
Duración de la respuesta (DR) RCI RECIST v 1.1	
Pacientes con respuesta	N=19
Mediana DR, meses (rango)	NA (6,2-63,0+)
% pacientes con DR ≥ 12 meses#	89,5%
% pacientes con DR ≥ 24 meses#	81,3%



Supervivencia libre de progresión (SLP) RCI RECIST v1.1	
% pacientes con evento	64,7%
Mediana SLP, meses (IC 95%)	4,1 (2,1-24,6)
Tasa SLP 12 meses, %	41,1%
Tasa SLP 24 meses, %	38,5%
Supervivencia global (SG)	
% pacientes con evento	56,9%
Mediana SG, meses (IC 95%)	26,9 (6,6-NA)
Tasa SG 12 meses, %	54,8%
Tasa SG 24 meses, %	50,0%

* Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas.

Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

+ Indica que no hay progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación de la enfermedad.

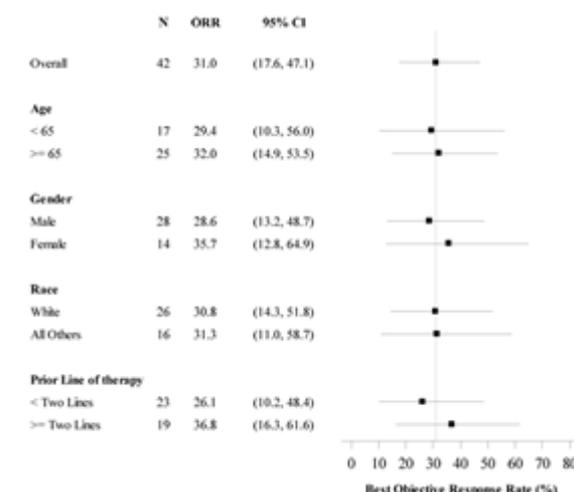
NA = no alcanzada; RCI = revisión radiológica central independiente; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

Con respecto a los objetivos secundarios relevantes, en el momento del corte de datos del 15 de octubre de 2021, se habían observado el 64,7% de eventos de SLP y el 56,9% de SG. La mediana de SLP fue de 4,1 meses y la mediana de la SG de 26,9 meses. En la tabla 1 se refleja la probabilidad estimada de SLP y SG en el mes 12 y 24.

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos no tuvieron poder estadístico y deben interpretarse con cautela dada su naturaleza exploratoria. En la figura 1 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos de TRO evaluada con RECIST 1.1. por RCI de la cohorte K del estudio KEYNOTE-158 con cáncer gástrico.

Figura 1. Forest-Plot por subgrupos de tasa de respuesta objetiva en pacientes con cáncer gástrico de la cohorte K del ensayo KEYNOTE-158 por revisión radiológica central según RECIST v1.1. Fecha corte de datos de 15-octubre-2021 (33)



Cáncer de intestino delgado (33)

En el corte de datos de 15 de octubre de 2021, se proporcionaron datos de 27 pacientes con cáncer de intestino delgado. En el momento de este análisis, de los 27 pacientes, 2 (7,4%) pacientes continuaban con el tratamiento del estudio y 11 (40,7%) completaron el tratamiento con pembrolizumab. De los 14 (51,9%) que habían suspendido el tratamiento, 5 (18,5%) lo suspendieron por progresión de la enfermedad, 5 (18,5%) por EA y en un (3,7%) paciente se suspendió el tratamiento por RC. Diez (37%) pacientes habían fallecido a fecha del corte de datos.

Las características basales de los 27 pacientes con cáncer de intestino delgado fueron: mediana de edad de 58,0 años (rango: 21 a 77); 33,3% ≥ 65 años; 63% varones, 81,5% de raza blanca, 11,1% de raza asiática; el 55,6% con estado funcional ECOG de 0 y el 44,4% con ECOG de 1. Todos los pacientes tenían una histología del tumor de adenocarcinoma y todos menos uno de los participantes tenía cáncer metastásico, el 96,3% tenía enfermedad M1, estadio IV y el 3,7% enfermedad M0, en estadio IIIA. No hubo pacientes con metástasis cerebrales al inicio. Sólo dos pacientes (7,4%) habían recibido radioterapia y 25 (92,6%) pacientes recibieron tratamiento sistémico previo, un paciente se sometió a cirugía. Los dos pacientes que se incluyeron sin haber recibido tratamiento previo, fue a criterio del investigador, al considerar que no había un tratamiento alternativo disponible. Estos 2 casos se informaron como desviaciones del protocolo no importantes. En cuanto al tratamiento previo, 16 (59,3%) pacientes habían recibido un régimen de quimioterapia con ácido folínico (leucovorin) + 5-FU + oxaliplatino, un (3,7%) paciente la combinación ácido folínico (leucovorin) + 5-FU+ irinotecán y 8 (29,6%) pacientes recibieron otros tratamientos. Hubo 2 (7,4%) pacientes con expresión de PD-L1 positivo (CPS ≥ 1), 5 (18,5%) con PD-L1 negativo y 20 (74,1%) con expresión de PD-L1 desconocida.

Los resultados de eficacia de la cohorte K con cáncer de intestino delgado y MSI-H, se resumen en la tabla 2. La mediana de seguimiento fue de 29,1 meses (rango: 4,2 a 67,7).

Tabla 2. Resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-158 en pacientes con cáncer de intestino delgado con MSI-H (33)

Cáncer intestino delgado MSI-H	Corte base datos de 15-OCT-2021
Variables	Pembrolizumab n = 27
Variable principal: Tasa de respuesta objetiva (TRO)* RCI - RECIST v 1.1	
TRO (RC + RP), % (IC 95%)	55,6% (35,3-74,5)
Respuestas completas (RC) % (IC 95%)	14,8% (4,2-33,7)
Respuestas parciales (RP) % (IC 95%)	40,7% (22,4-61,2)
Enfermedad estable (EE), % (IC 95%)	22,2% (8,6-42,3)
Progresión de la enfermedad (PE), % (IC 95%)	18,5% (6,3-38,1)
Tasa control de la enfermedad (TCE = RC+RP+EE), % (IC 95%)	77,8% (57,7-91,4)
Tiempo hasta la respuesta (TTR), meses	
Mediana TTR, meses (rango)	2,1 (1,9-17,9)
Duración de la respuesta (DR) RCI RECIST v 1.1	
Pacientes con respuesta	N=15
Mediana DR, meses (rango)	NA (3,7-57,3+)
% pacientes con DR ≥ 12 meses#	92,9%
% pacientes con DR ≥ 24 meses#	73,1%
Supervivencia libre de progresión (SLP) RCI RECIST v1.1	
% pacientes con evento	51,9%
Mediana SLP, meses (IC 95%)	23,4 (4,3-NA)
Tasa SLP 12 meses, %	58,8%
Tasa SLP 24 meses, %	49,8%
Supervivencia global (SG)	
% pacientes con evento	37,0%
Mediana SG, meses (IC 95%)	NA (16,2-NA)

Tasa SG 12 meses, %	77,8%
Tasa SG 24 meses, %	62,7%

* Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas.

Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

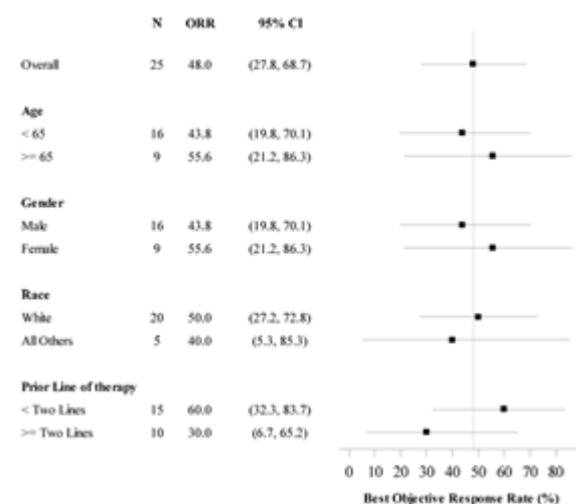
+ Indica que no hay progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación de la enfermedad.

NA = no alcanzada; RCI = revisión radiológica central independiente; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos no tuvieron poder estadístico y deben interpretarse con cautela dada su naturaleza exploratoria. En la figura 2 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos de TRO evaluada con RECIST 1.1. por RCI de la cohorte K con cáncer de intestino delgado del estudio KEYNOTE-158.

Figura 2. Forest-Plot por subgrupos de tasa de respuesta objetiva en pacientes con cáncer de intestino delgado de la cohorte K del ensayo KEYNOTE-158 por revisión radiológica central según RECIST v1.1. Fecha corte de datos de 15-octubre-2021 (33)



Cáncer de vías biliares (33)

En el corte de datos de 15 de octubre de 2021, se proporcionaron datos de 22 pacientes con cáncer de vías biliares/colangiocarcinoma con MSI-H o dMMR. En el momento de este análisis, no había ya pacientes en tratamiento con pembrolizumab. Cuatro (18,2%) pacientes habían completado el tratamiento del estudio y 18 (81,8%) lo habían suspendido. De los 18 pacientes que habían suspendido el tratamiento, en un paciente (4,5%) se suspendió por RC, en 3 pacientes (13,6%) por EA y en 8 (36,4%) por progresión de la enfermedad. Dieciséis (72,8%) pacientes habían fallecido a fecha del corte de datos.

Las características basales de los 22 pacientes con cáncer de vías biliares fueron: mediana de edad de 60,5 años (rango: 40 a 77); 41% ≥ 65 años; 72,7% varones, 90,9% de raza blanca, 9,1% de raza asiática; el 45,5% con un estado funcional ECOG de 0 y el 54,5% con ECOG de 1. Todos los pacientes (100%) presentaban colangiocarcinoma. El 81,8% tenía enfermedad M1 y el 18,2% M0. El 63,6% con estadio IV, 4,5% con estadio IVA, 22,7% estadio IVB, 4,5% estadio III y 4,5% estadio I. No hubo pacientes con metástasis cerebrales al inicio. Un 13,6% había recibido radioterapia, un 40,9% con cirugía oncológica previa y 20 (91%) pacientes habían recibido un tratamiento sistémico previo, 14 (63,6%) gemcitabina y cisplatino, 5 (22,7%) gemcitabina y oxaliplatino, un (4,5%) paciente recibió otro tratamiento diferente. Dos (9,1%) participantes no habían recibido líneas previas de tratamiento, uno había rechazado la quimioterapia y el otro no era elegible para la

quimioterapia basada en cisplatino; ambos casos se informaron como desviaciones del protocolo no importantes. El 41% de los pacientes recibieron 2 o más líneas previas de tratamiento. Hubo 3 (13,6%) pacientes con expresión de PD-L1 positivo (CPS \geq 1), 2 (9,1%) con PD-L1 negativo y en 17 (77,3%) pacientes no se disponía de datos de PD-L1.

Los resultados de eficacia de la cohorte K con cáncer de vías biliares y MSI-H, se resumen en la tabla 3. La mediana de seguimiento fue de 19,4 meses (rango: 1,1 a 60,8).

Tabla 3. Resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-158 en pacientes con cáncer biliar/colangiocarcinoma con MSI-H (33)

Cáncer biliar MSI-H	Corte base datos de 15-OCT-2021
Variables	Pembrolizumab n = 22
Variable principal: Tasa de respuesta objetiva (TRO)* RCI - RECIST v 1.1	
TRO (RC + RP), % (IC 95%)	40,9% (20,7-63,6)
Respuestas completas (RC) % (IC 95%)	13,6% (2,9-34,9)
Respuestas parciales (RP) % (IC 95%)	27,3% (10,7-50,2)
Enfermedad estable (EE), % (IC 95%)	13,6% (2,9-34,9)
Progresión de la enfermedad (PE), % (IC 95%)	36,4% (17,2-59,3)
Tasa control de la enfermedad (TCE = RC+RP+EE), % (IC 95%)	54,5% (32,2-75,6)
Tiempo hasta la respuesta (TTR), meses	
Mediana TTR, meses (rango)	2,4 (1,9-4,2)
Duración de la respuesta (DR) RCI RECIST v 1.1	
Pacientes con respuesta	N=9
Mediana DR, meses (rango)	30,6 (6,2-46,0+)
% pacientes con DR \geq 12 meses#	88,9%
% pacientes con DR \geq 24 meses#	62,2%
% pacientes con DR \geq 36 meses#	41,5%
Supervivencia libre de progresión (SLP) RCI RECIST v1.1	
% pacientes con evento	81,8%
Mediana SLP, meses (IC 95%)	4,2 (2,1-24,9)
Tasa SLP 12 meses, %	36,4%
Tasa SLP 24 meses, %	31,8%
Supervivencia global (SG)	

% pacientes con evento	72,7%
Mediana SG, meses (IC 95%)	19,4 (6,5-44,8)
Tasa SG 12 meses, %	63,6%
Tasa SG 24 meses, %	50,0%

* Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas.

Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

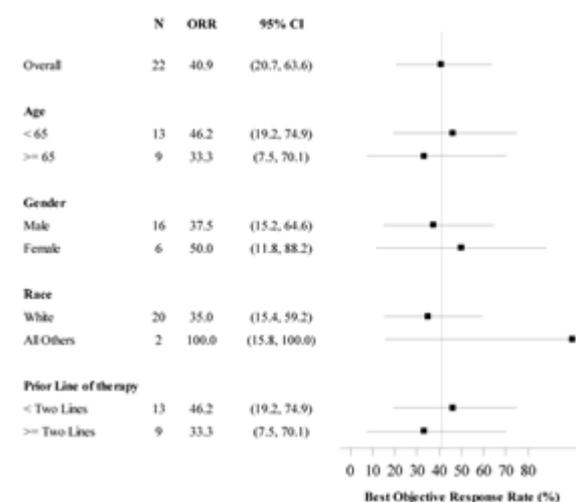
+ Indica que no hay progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación de la enfermedad.

NA = no alcanzada; RCI = revisión radiológica central independiente; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos además de no tener poder estadístico tienen un número muy reducido de pacientes en cada subgrupo por lo que los resultados son difíciles de interpretar. En la figura 3 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos de TRO evaluada con RECIST 1.1. por RCI de la cohorte K con cáncer biliar/ colangiocarcinoma en el estudio KEYNOTE-158.

Figura 3. Forest-Plot por subgrupos de tasa de respuesta objetiva en pacientes con cáncer biliar/colangiocarcinoma de la cohorte K del ensayo KEYNOTE-158 por revisión radiológica central según RECIST v1.1. Fecha corte de datos de 15-octubre-2021 (33)



Limitaciones, validez y utilidad práctica

Las principales limitaciones relacionadas con la eficacia de pembrolizumab en cáncer gástrico, de intestino delgado y vía biliar irreseccable o metastásico con MSI-H o dMMR que han progresado durante o después de un tratamiento previo, derivan del propio diseño del ensayo KEYNOTE-158, de un solo brazo, abierto, de múltiples cohortes con un número muy limitado de pacientes. La elección de una variable intermedia (TRO) como variable principal de eficacia supone otra limitación importante. Todo ello, impide conocer el beneficio real que aporta frente a las opciones actuales, en las variables con mayor relevancia clínica (SLP, SG).

La falta de ajuste por multiplicidad debido a múltiples evaluaciones provisionales (once para la cohorte K), múltiples cohortes (cohortes A-L) así como múltiples subgrupos dentro de la cohorte K definidos por cinco tipos de tumores (endometrio, gástrico, intestino delgado, biliar y pancreático), muestran la naturaleza exploratoria del estudio, tampoco



se especificó previamente una hipótesis ni hubo un cálculo formal del tamaño de la muestra, y por otra parte, se ha observado una heterogeneidad sustancial de respuesta según el tipo de tumor.

La población de pacientes evaluada procede de un grupo seleccionado de pacientes con diferentes tumores sólidos, que podría no reflejar la población real en práctica clínica, especialmente en los tumores con muy baja prevalencia como el cáncer de intestino delgado y de vía biliar. De acuerdo con el perfil de pacientes incluidos en el ensayo KEYNOTE-158, no se dispone de datos en pacientes con peor estado funcional (ECOG ≥ 2), ni en pacientes con metástasis cerebrales y/o meningitis carcinomatosa, ni en pacientes con enfermedad autoinmune activa u otra neoplasia previa con tratamiento sistémico en los 2 años previos, pacientes con inmunodeficiencia o en tratamiento con esteroides sistémicos o cualquier otro tratamiento inmunosupresor en los 7 días previos, o con comorbilidades y los datos de seguridad en pacientes ≥ 75 años son muy limitados.

Se evaluó el estado de PD-L1 en muy pocos pacientes para permitir una evaluación de los resultados por expresión de PD-L1.

En relación con el perfil de seguridad, se analiza junto con otro estudio, si bien, la información proporcionada hasta ahora es consistente con el perfil de toxicidad conocido de pembrolizumab en otras indicaciones autorizadas y no se han generado nuevos problemas de seguridad. Hubo 22 muertes, 3 de las cuales fueron consideradas por el investigador como relacionadas con el tratamiento con pembrolizumab (miocarditis, neumonía y síndrome de Guillain-Barré). En general, los EART se pudieron manejar con retrasos en la administración o, para las reacciones relacionadas con la perfusión, modificando la perfusión y tratamiento de los síntomas. Los EART que llevaron a suspender el tratamiento con pembrolizumab ocurrieron en el 5,7% de los pacientes en la población agrupada de seguridad con MSI-H.

Por el momento, los datos presentados (33) indican que la presencia de MSI-H o dMMR puede ser un biomarcador predictivo en la población con cáncer gástrico e intestino delgado de la respuesta al tratamiento con pembrolizumab, aunque continúa habiendo incertidumbre en este sentido y en el caso de la población con colangiocarcinoma no se puede establecer claramente debido a que estas deficiencias en la reparación del ADN no son frecuentes en este tipo de cáncer (37). Conocer los biomarcadores de respuesta a pembrolizumab ayudaría a identificar mejor los pacientes que más pueden beneficiarse y/o, a la inversa, ayudar a identificar los posibles mecanismos de resistencia a pembrolizumab en los tumores MSI-H o dMMR.

Evaluaciones por otros organismos

Previo a la aprobación por parte de la EMA, la FDA aprobó en 2017 pembrolizumab en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos MSI-H o dMMR (cualquier localización) no reseccable o metastásico que progresan después de un tratamiento previo y no tienen opciones satisfactorias de tratamiento alternativo (42).

El NICE recomienda pembrolizumab como opción de tratamiento en tumores MSI-H o dMMR en adultos con cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar irreseccable o metastásico que ha progresado durante o después de un tratamiento previo. El tratamiento debe suspenderse a los 2 años de tratamiento ininterrumpido, o antes si el cáncer progresa. (43)

Seguridad (16,33,34,35,36)

Los datos de seguridad proceden del análisis agrupado de 475 pacientes adultos de los ensayos KEYNOTE-158 y KEYNOTE-164, con tumores sólidos MSI-H o dMMR irreseccable, localmente avanzado, avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo para el tumor y al menos una dosis de pembrolizumab. Del total de pacientes, 351 proceden de la cohorte K con cáncer de endometrio, gástrico, intestino delgado, biliar o pancreático del estudio KEYNOTE-158 (fecha corte datos de 5-octubre-2020) y 124 pacientes con cáncer colorrectal proceden del ensayo KEYNOTE-164 (fecha corte datos de 9-septiembre-2019), 61 de la cohorte A y 63 de la cohorte B. En el momento del corte de datos, el 16,0% de los pacientes del estudio KEYNOTE-158, ningún paciente de la cohorte A y un paciente (1,6%) de la

cohorte B del estudio KEYNOTE-164, seguían recibiendo pembrolizumab. Las características demográficas de la población de seguridad fueron: mediana de edad 60 años (rango 20 a 89), 35,8% \geq 65 años, 55,2% mujeres, 77,5% de raza blanca, 43,2% de la Unión Europea (UE), 43,8% ECOG 0 y 56,2% ECOG 1.

Para una evaluación comparativa del perfil de seguridad de pembrolizumab en monoterapia, se presentó un conjunto de datos de seguridad de referencia de pembrolizumab utilizado como monoterapia (n=5.884) en diferentes indicaciones (melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de vejiga).

A la fecha de corte de datos la duración media del tratamiento para KEYNOTE-158 y KEYNOTE-164 fue de 5,49 meses (rango: 0,03 a 38 meses) y la mediana de dosis recibidas de pembrolizumab fue de 8. El 47,8% de los pacientes recibieron pembrolizumab durante al menos 6 meses y el 33,9% \geq 12 meses.

De los 475 pacientes incluidos en la población del análisis de seguridad, el 95,8% presentó al menos un EA con pembrolizumab y en el 65,3% fueron EA relacionados con el tratamiento (EART), en el 49,9% se comunicaron EA de grado \geq 3, en el 12,6% EART de grado \geq 3, en el 35,6% EA graves (EAG), en el 7,2% EAG relacionados con el tratamiento, en un 41,1% los EA llevaron a modificaciones en la dosis, en un 9,9% los EA llevaron a suspender el tratamiento y en un 5,7% los EART llevaron a suspender pembrolizumab.

Los EA de cualquier grado relacionados con el tratamiento que ocurrieron con mayor frecuencia fueron: prurito (13,5%), fatiga (12,6%), diarrea (11,8%), artralgia (10,7%), hipotiroidismo (9,5%), astenia (8,8%), náuseas (7,8%), erupción cutánea (6,9%) y disminución del apetito (3,2%). Los EA de grado \geq 3 más frecuentes (\geq 2) fueron: anemia (5,7%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) (2,9% cada uno), dolor abdominal (2,5%), aumento de la fosfatasa alcalina (2,3%), disnea (2,3%) y sepsis (2,1%). Los únicos EART de grado \geq 3 fueron el aumento de ALT (1,1%), fatiga (0,8%) y neumonitis (0,8%). Los EAG más frecuentes ($>$ 1%) fueron: sepsis (2,1%), disnea (1,7%), dolor abdominal, neumonía, obstrucción del intestino delgado e infección del tracto urinario (1,5% cada uno) y neumonitis (1,3%). Sólo la neumonitis (1,1%) estuvo relacionada directamente con pembrolizumab según el investigador.

Los EA comunicados con mayor frecuencia en la población agrupada de seguridad con MSI-H respecto a la base de datos de seguridad de referencia con pembrolizumab en otras indicaciones fueron respectivamente: vómitos (18,9% vs. 12,4%), dolor abdominal (16,6% vs. 8,2%), dolor de espalda (13,3% vs. 11,3%), aumento de ALT (11,2% vs. 6,7%) e infecciones del tracto urinario (10,1% vs. 6,5%) y los EA de grado \geq 3 fueron respectivamente: anemia (5,7% vs. 4,0%), aumento de ALT (2,9% vs. 1,0%), aumento de AST (2,9% vs. 1,1%), dolor abdominal (2,5% vs. 0,7%), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (2,3% vs. 0,8%), disnea (2,3% vs. 2,2%), sepsis (2,1% vs. 0,8%), la proporción de EAG fue similar (35,6% y 38,5%, respectivamente) y algo menor los EAG relacionados con pembrolizumab (7,2% y 11,1%, respectivamente).

Con pembrolizumab, al igual que con otros inhibidores PD-1/PD-L1 se han comunicado reacciones adversas asociadas con el sistema inmunitario, que pueden ser graves. Los EA de especial interés (EAEI) son eventos relacionados con el sistema inmunitario (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario) y reacciones relacionadas con la infusión. En el conjunto de seguridad se comunicaron EAEI con pembrolizumab en el 22,7% de los pacientes y en el 19,4% EAEI relacionados con el tratamiento, los EAEI grado \geq 3 se comunicaron en el 5,1% y en el 4,0% fueron EAEI relacionados con el tratamiento, en el 4,4% fueron EAEI graves y en el 3,6% EAEI graves relacionados con el tratamiento, en el 2,7% se suspendió el tratamiento por EAEI relacionados con pembrolizumab. Los EAEI comunicados en la población evaluada para la seguridad en los estudios KEYNOTE 158 y 164 fueron hipotiroidismo (11,2%), hipertiroidismo (5,3%), neumonitis (3,2%), colitis (2,1%), reacciones cutáneas graves como eritema multiforme o rash (1,3%), miositis (1,1%), pancreatitis (1,1%) hepatitis (0,8%) nefritis (0,4%), síndrome Guillain-Barre (0,4%), diabetes (0,4%) y miocarditis, sarcoidosis, uveítis y vasculitis (0,2% cada uno). En 6 (1,3%) pacientes se comunicaron reacciones relacionadas con la perfusión de pembrolizumab.

Los EAEI en la población agrupada de seguridad con MSI-H fueron menores que los informados para pembrolizumab en la base de datos de seguridad de referencia y fueron respectivamente: EAEI (22,7% vs. 25,1%) y EAEI de grado 3-5

relacionados con el tratamiento (4,0% vs. 5,6%), EAEI graves relacionados con el fármaco (3,6% vs. 5,7%), y suspensiones del tratamiento por EAEI relacionados con pembrolizumab (1,5% vs. 2,7%).

Durante el tratamiento con pembrolizumab se observaron fluctuaciones en los parámetros de laboratorio. En la población agrupada de seguridad de los ensayos KEYNOTE-158 y KEYNOTE-164 con MSI-H, los EA (todos los grados) relacionados con los parámetros de laboratorio fueron aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada (25,4%), aumento de la fosfatasa alcalina (37,5%), disminución del calcio (35,2%), aumento de calcio (28,7%), disminución de glucosa (41,2%), hemoglobina aumentada (31,2%), disminución del potasio (29,2%) y aumento de sodio (24,5%). La mayoría de las anomalías de laboratorio fueron de grado 1 o grado 2, si bien fueron más frecuentes en la población con tumores MSI-H que las previamente comunicadas con pembrolizumab en otros ensayos. Un paciente con enfermedad hepática extensa cumplió los criterios de laboratorio compatibles con daño hepático inducido por fármacos (DILI, Drug-Induced Liver Injury, por sus siglas en inglés), con transaminasas ALT y AST $\geq 3 \times$ límite superior de la normalidad (ULN, upper limit of normal, por sus siglas en inglés), bilirrubina $\geq 2 \times$ ULN y fosfatasa alcalina $> 2 \times$ ULN.

En el conjunto de datos de seguridad agrupados se produjeron 22 muertes (5,3%), de ellas, 3 fueron consideradas relacionadas con pembrolizumab por el investigador (miocarditis, neumonía y síndrome de Guillain-Barré). Las causas de las 22 muertes fueron: insuficiencia cardíaca, neumonía y sepsis, leucemia mieloide aguda, aspiración, insuficiencia cardiopulmonar, hemorragia gástrica, síndrome de Guillain-Barré, malabsorción, miocarditis, infección del tracto respiratorio y shock séptico.

Los EA que llevaron a suspender el tratamiento con pembrolizumab en el conjunto de datos de seguridad de pacientes con MSI-H fueron consistentes con los de la base de seguridad de referencia (9,9% frente a 13,4%, respectivamente). La neumonitis fue el EA que llevó a suspender el tratamiento con pembrolizumab que se informó con mayor frecuencia (incidencia $\geq 1\%$) en la población de seguridad con MSI-H (5 pacientes, 1,1%), menor que la recogida en la base de datos de seguridad para pembrolizumab (1,6%), seguido del aumento de ALT y AST (3 pacientes, 0,6%, cada uno) y del síndrome de Guillain-Barré, hepatitis, sepsis (2 pacientes, 0,4%, cada uno); todos los demás EA ocurrieron en un paciente. En cuanto a los EART que llevaron a suspender pembrolizumab en el conjunto de datos de seguridad de MSI-H también fue consistente con los comunicados en la base de datos de seguridad (5,7% y 7,0%, respectivamente) y la neumonitis fue el EART más frecuente (1,1%). Los pacientes que interrumpieron el tratamiento con pembrolizumab por EA en el conjunto de datos de seguridad con MSI-H fue mayor que los recogidos en la base de datos de seguridad de referencia (35,4% vs. 25,4%, respectivamente). Los EA notificados con mayor frecuencia (incidencia $\geq 2\%$) que llevaron a interrumpir pembrolizumab en el conjunto de datos de seguridad de MSI-H, en comparación con los de referencia, fueron diarrea (3,6% vs. 1,9%), aumento de ALT (3,2% vs. 1,2%) y aumento de AST (2,7% vs. 1,1%). Los EART que llevaron a interrumpir el tratamiento con pembrolizumab en la población agrupada de seguridad con MSI-H respecto a la población de seguridad de referencia fueron similares (14,5% vs. 14,2%, respectivamente), siendo los más frecuentes ($\geq 1\%$): diarrea (1,7% vs. 1,4%) y aumento de ALT (1,5% vs. 0,8%).

Si se considera la información procedente de otros ensayos clínicos con pembrolizumab, la proporción de sujetos con exposición prolongada fue mayor en la población agrupada de seguridad de los ensayos KEYNOTE-158 y KEYNOTE-164 (>6 y >12 meses: 47,8% y 33,9%, respectivamente) con respecto a los comunicados en otras indicaciones.

El perfil de seguridad de pembrolizumab en el conjunto agrupado con tumores MSI-H, como ya se ha observado en otros ensayos y en otras indicaciones es ligeramente peor en ≥ 65 años en comparación con pacientes más jóvenes, con mayor proporción de EART, EART grado ≥ 3 , EAG relacionados con el tratamiento y EA que llevan a modificar o suspender el tratamiento con pembrolizumab. También se han observado frecuencias más altas de EAG y EAG relacionados con el tratamiento en pacientes sintomáticos (ECOG = 1) en comparación con pacientes asintomáticos (ECOG = 0). La incidencia de EA fue generalmente más alta en los pacientes con ECOG de 1 en comparación con aquellos con ECOG de 0 (EA de grado ≥ 3 : 55,8% vs. 42,3%; EAG: 42,3% vs. 26,9%; EA que llevan a suspender el tratamiento: 10,9% vs. 8,7%). No

se observan diferencias de seguridad significativas con respecto al género y la región geográfica en el conjunto de datos de seguridad de MSI-H.

El perfil de seguridad de la monoterapia con pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer MSI-H irresecable o metastásico o tumores sólidos dMMR fue comparable al perfil de seguridad ya conocido de pembrolizumab. No se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (38) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Para valorar el beneficio clínico de pembrolizumab en monoterapia en tumores sólidos con MSI-H (cáncer gástrico, intestino delgado y biliar) con los resultados de la cohorte K del ensayo KEYNOTE-158, se utiliza el formulario 3 para estudios de un solo brazo cuando el resultado primario es la SLP o TRO. Pembrolizumab en monoterapia en el tratamiento del cáncer gástrico (39) y cáncer de intestino delgado (40) avanzado o recurrente con MSI-H o dMMR que progresa durante o después de un tratamiento previo obtiene una puntuación de "3" (39,40). Y pembrolizumab en monoterapia para el cáncer de vías biliares avanzado o recurrente con MSI-H o dMMR que progresa durante o después de un tratamiento previo obtiene una puntuación de "2" (41). Los niveles 4 y 5 de una escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial de beneficio clínico, en tanto que los niveles 1-3 beneficio clínico de no relevante a moderado.

La incertidumbre del beneficio clínico en la práctica es elevada, por las deficiencias en el diseño del estudio ya comentadas. En relación al cáncer gástrico, la alta incidencia de la enfermedad y una prevalencia no tan reducida de MSI-H o dMMR (5-8%), el planteamiento no controlado del estudio parece insuficiente.

Discusión

Los cánceres MSI-H o dMMR generalmente se han asociado con un peor pronóstico. Aunque la quimioterapia es una opción de tratamiento en adultos con cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar irresecable o metastásico con MSI-H o dMMR, en primera, segunda y posteriores líneas, parecen que responden mejor a la inmunoterapia (43). En línea con lo publicado hasta el momento y con los resultados del estudio KEYNOTE-158, no se dispone de suficiente evidencia para establecer que el estado de MSI-H sea predictivo de respuesta en todos los tipos de tumores, si bien, en general, los inhibidores de los puntos de control han mostrado ser predictivos de una mayor actividad en tumores MSI-H en relación a tumores no MSI-H (33,44). El carácter exploratorio del ensayo genera incertidumbres y limita la interpretación de los resultados obtenidos. La comparación con otros esquemas siempre será de tipo exploratorio y se encontraría con la deficiencia metodológica de una comparación indirecta no ajustada. Además, en este caso, hay que sumar que se trata de una población seleccionada por un marcador genético, lo que dificulta aún más este tipo de comparación, puesto que las alternativas se evaluaron en la población general.

En cuanto a los análisis de subgrupos del ensayo KEYNOTE-158, aparte de su carácter exploratorio, en este caso la falta de grupo control hace imposible inferir causalidad de cualquier posible diferencia. No es posible distinguir si se debe a la actividad del propio fármaco o a la susceptibilidad de ese subtipo de pacientes.

Cáncer gástrico

El CG metastásico sigue planteando un reto epidemiológico importante, ya que el tratamiento actual está lejos de ser satisfactorio, con medianas de supervivencia en torno a 11 meses en cánceres si sobreexpresión de HER2 y con esquemas terapéuticos con quimioterapia. Alrededor del 50% de los pacientes con CG son candidatos a recibir tratamiento de

segunda línea (11). La elección de la segunda línea debe realizarse teniendo en cuenta la toxicidad esperada, las características individuales y los tratamientos previos.

En el ensayo de fase II KEYNOTE-158 en 51 pacientes con CG avanzado o recurrente con MSI-H o dMMR con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo (45,1% con ≥ 2 líneas previas de tratamiento), pembrolizumab en monoterapia mostró actividad antitumoral, con TRO (variable principal) del 37,3% (13,7% RC, 23,5% RP) y mediana de duración de la respuesta no alcanzada tras un seguimiento de 13,9 meses, la mediana de la SLP fue de 4,1 meses y la mediana de la SG de 26,9 meses (33). En cuanto a la seguridad, hay menor toxicidad derivada de no usar la quimioterapia, que sería la alternativa a pembrolizumab en cáncer gástrico.

Los resultados de los ensayos de fase III con paclitaxel semanal, docetaxel o irinotecán muestran reducción en el riesgo de muerte y la reducción en los tres casos fue de similar magnitud y la supervivencia fue mejor en pacientes que recibieron tratamiento frente a los que no recibieron tratamiento tras el ensayo (45,46,47). En el estudio AIO (100% eventos de 40 pacientes con ECOG 0-2), la mediana de la SG fue de 4,0 meses (IC 95%: 3,6-7,5) con irinotecán y de 2,4 meses (IC 95%: 1,7-4,9) con el mejor tratamiento de soporte (HR 0,48; IC 95 %: 0,25-0,92; $p=0,012$) (45). En los 19 pacientes evaluables en el grupo de irinotecán no hubo respuestas objetivas, el 53% con enfermedad estable y 47% con progresión de la enfermedad (45). En el estudio COUGAR-02 tras una mediana de 12 meses de seguimiento (96% eventos), la mediana de SG en el grupo de docetaxel fue de 5,2 meses (IC 95%: 4,1-5,9) y de 3,6 meses (IC 95%: 3,3-4,4) en el grupo de control activo (HR 0,67, IC 95%: 0,49-0,92; $p=0,01$) (46). En el estudio que comparaba quimioterapia (docetaxel o irinotecán) con el mejor tratamiento de soporte frente al mejor tratamiento de soporte solo, la mediana de SG fue de 5,3 meses y de 3,8 meses, respectivamente (HR 0,66; IC 95%: 0,49-0,89; $p = 0,007$) y no se encontraron diferencias en la mediana de SG entre docetaxel e irinotecán (5,2 vs. 6,5 meses; $p = 0,116$) (47).

Los principales datos de eficacia de ramucirumab en CG en segunda línea proceden de dos estudios fase III (REGARD y RAINBOW). En el estudio REGARD la mediana de SG en el grupo de ramucirumab fue de 5,2 meses vs. 3,8 meses en el brazo de placebo (HR 0,77; IC 95%: 0,6-0,99) y la mediana de SLP fue de 2,1 meses para ramucirumab y 1,3 meses para el placebo (HR 0,48; IC 95%: 0,4-0,6), estadísticamente significativa. La TRO (RC o RP y estabilidad de la enfermedad) fue significativamente mayor en el brazo de ramucirumab (49% vs. 23%) (48). En el estudio RAINBOW, los resultados en pacientes con cáncer gástrico o de la unión esófago-gástrica avanzado que habían progresado durante la primera línea (con platino-fluoropirimidina) o en los 4 meses siguientes fueron favorables a la combinación de ramucirumab+paclitaxel frente a paclitaxel, con mediana SG de 9,6 meses frente a 7,4 meses, respectivamente (HR 0,81; IC 95%: 0,68-0,96) y la mediana de SLP fue de 4,4 meses vs. 2,9 meses, respectivamente (HR 0,64; IC 95%: 0,54-0,75) (49). También fue superior la tasa de respuestas (28% vs. 16%; $p=0,0001$) y la tasa de control de la enfermedad (80% vs 64%, $p<0,0001$) (49). En los dos ensayos con ramucirumab, sólo se incluyeron pacientes con ECOG 0-1, a diferencia de los ensayos que comparan quimioterapia con mejor cuidado de soporte que incluyeron pacientes con ECOG 0-2.

En el ensayo de fase III aleatorizado KEYNOTE-061 en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado en progresión tras quimioterapia, pembrolizumab frente a paclitaxel semanal en pacientes con PD-L1 ≥ 1 (CPS), no mostró beneficio clínico y las diferencias no fueron estadísticamente significativas (50,51). La mediana de SG fue de 9,1 meses (IC 95%: 6,2-10,7) con pembrolizumab y de 8,3 meses (IC 95%: 7,6-9,0) con paclitaxel (HR 0,82, IC 95%: 0,66-1,03; $p=0,0421$) y la mediana de SLP fue de 1,5 meses (IC 95%:1,4-2,0) con pembrolizumab y de 4,1 meses (IC 95%: 3,1-4,2) con paclitaxel (HR 1,27; IC 95%: 1,03-1,57). En una actualización a 2 años del ensayo, pembrolizumab no mejoró significativamente la SG, pero se asoció con tasas más altas de SG a los 24 meses que el paclitaxel y fue mayor a mayor positividad de PD-L1 en los pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (51). Sin embargo, en un análisis post hoc donde se incluyeron todos los pacientes con tumores MSI-H, 27 de 514 (5,3%), se observó que, con una mediana de seguimiento de 7,9 meses, la mediana de SG no se había alcanzado con pembrolizumab vs. 8,1 meses (2,0-16,7) en la rama de paclitaxel (HR 0,42; IC 95%: 0,13-1,31) y la tasa de respuestas con pembrolizumab vs. paclitaxel en tumores con MSI-H vs. MSI-L fue del 47% (7 de 15) vs. 17% (2 de 12), respectivamente (52).

Una comparación entre estudios no sería adecuada por el diferente diseño y metodología, la heterogeneidad de los pacientes con diferentes factores pronósticos y las limitaciones propias de cada estudio, como principales características diferenciales. De la evidencia presentada, tanto para pembrolizumab como para los distintos agentes quimioterápicos, no cabe inferir superioridad para ninguno de ellos. Vale la pena señalar que los ensayos con docetaxel e irinotecán en monoterapia demostraron la ventaja en supervivencia incluyendo pacientes con ECOG 2 (14-26%). Ramucirumab en combinación con paclitaxel aumenta modestamente la supervivencia frente a paclitaxel en pacientes que no han recibido taxanos en primera línea y que tienen un ECOG de 0-1.

Cáncer de intestino delgado

El tumor primario de intestino delgado más común es el adenocarcinoma (21). El adenocarcinoma de intestino delgado es un tumor raro. Aproximadamente el 32% de los pacientes se diagnostican en estadio IV (53). Aunque la supervivencia a 5 años es relativamente alta (85%) para la enfermedad localizada, en pacientes con estadio IV es del 42% (54).

Los esquemas de quimioterapia FOLFOX (ácido folínico + 5-FU + oxaliplatino), CAPOX (capecitabina + oxaliplatino), FOLFIRI (ácido folínico + 5-FU + irinotecán) o FOLFIRINOX (ácido folínico + 5-FU + irinotecán + oxaliplatino) con o sin bevacizumab han sido hasta ahora el estándar en el tratamiento de primera línea en adenocarcinoma de intestino delgado (21,22,23,24,25). En tumores MSI-H o dMMR los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), pembrolizumab o nivolumab, con o sin ipilimumab, también se recomiendan como opciones de terapia inicial (21). Más allá de esta primera línea en la enfermedad metastásica, no hay un estándar de tratamiento actualmente recomendado. Los regímenes de quimioterapia recomendados en primera línea se pueden administrar en segunda línea si no se han administrado anteriormente, aunque no hay datos o son muy limitados para su uso en este escenario (55). También la quimioterapia basada en taxanos sería una opción en segunda línea, así como los ICI en pacientes con tumores que son MSI-H o dMMR si no se administró previamente (21).

Los datos de eficacia de pembrolizumab en pacientes con cáncer de intestino delgado con MSI-H o dMMR previamente tratado provienen de 27 pacientes de la cohorte K del ensayo KEYNOTE-158, el 56% con ECOG 0, todos los pacientes (100%) con adenocarcinoma, y el 37% de los pacientes recibieron 2 o más líneas previas de tratamiento. La TRO (variable principal) fue del 55,6% (14,8% RC, 40,7% RP), no alcanzándose la mediana de duración de la respuesta tras un seguimiento de 29,1 meses. La mediana de la SLP y SG (variables secundarias) fue de 23,4 meses (IC 95%: 4,3 - no alcanzada) y no alcanzada (IC 95%: 1,6 - no alcanzada), respectivamente. La TRO obtenida con pembrolizumab en la cohorte del intestino delgado es una de las más altas informadas entre los 6 tipos de tumores seleccionados, y las respuestas parecen duraderas, aunque se debe tener en cuenta el amplio intervalo de confianza para la TRO (IC 95%: 35,3-74,5). En cuanto a la seguridad, hay menor toxicidad derivada de no usar la quimioterapia, que sería la alternativa a pembrolizumab en cáncer de intestino delgado.

Los resultados del ensayo de fase II de un solo brazo (ZEBRA) con pembrolizumab en monoterapia en 40 pacientes con adenocarcinoma de intestino delgado avanzado independientemente del estado de MSI/MMR que recibieron tratamiento previo (mediana de 4 ciclos, rango, 1-35), sólo 4 pacientes (10%) presentaban tumores MSI-H, de los que el 50% (2 pacientes) lograron RP. Entre los que respondieron, el promedio de DR fue de 28,5 meses (rango, 26,5-30,5) en pacientes con MSI-H (56). La mediana de SLP (variable secundaria) en los 40 pacientes incluidos en el estudio fue de 2,8 meses (IC 95%: 2,7-4,2), y en los 4 pacientes con MSI-H no se había alcanzado y la mediana de SG en el total de pacientes fue de 7,1 meses (IC 95%: 5,1-17,1). La tasa de control de la enfermedad fue 38%. En el 63% de los pacientes se informaron EA de grado ≥ 3 y en el 28% EA de grado 4 o 5 (56). Los resultados globales del ensayo ZEBRA no respaldan el tratamiento con pembrolizumab en pacientes con adenocarcinoma de intestino delgado avanzado no seleccionados molecularmente.

Dostarlimab-gxly, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con tumores sólidos recurrente o avanzado con dMMR que han progresado en o después de tratamiento y que no tienen opciones satisfactorias de

tratamiento alternativo en base a los resultados de la cohorte F del ensayo de fase I GARNET (57, 58). El análisis incluyó a 12 pacientes con cáncer de intestino delgado, en los que la TRO fue del 33,3% (IC 95%: 9,9–65,1).

En este escenario con escasas opciones, que se trata de un tumor muy poco frecuente, pembrolizumab es una opción de tratamiento que se puede considerar en pacientes con adenocarcinoma de intestino delgado con MSI-H/dMMR, que han recibido al menos un tratamiento previo. Si bien, se debe tener en cuenta que los resultados proceden de una fase temprana de investigación (fase II), sin comparador, con variable intermedia como variable principal de eficacia y el carácter exploratorio del ensayo, generan incertidumbres y limitan la interpretación de los resultados obtenidos, con la consideración de que se trata de un tumor muy poco frecuente. Datos adicionales del estudio KEYNOTE-158 solicitados por la EMA al laboratorio titular tras la autorización podrán aportar más información para establecer el beneficio real que supondría su introducción en terapéutica.

Cáncer biliar/colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma supone el 3% de los cánceres del adulto con diferencias epidemiológicas a nivel mundial asociadas con los factores de riesgo. En España supone 1-2 casos por 100.000 habitantes/año (59). En algunos países de la UE, incluyendo España, la mortalidad global ajustada por edad ha aumentado un 36,5% en hombres y 36,2% en mujeres en los últimos años, y también se han registrado incrementos en la incidencia de colangiocarcinoma intrahepático (60). La mediana de edad al diagnóstico es de 50-70 años, siendo más frecuente en varones el colangiocarcinoma intrahepático y en mujeres, el de vesícula biliar (61). La mediana de SG en pacientes con tumores localmente avanzados irresecables es de 16 meses y en pacientes con tumores estadio IV, con tratamiento sintomático es de 4-5 meses y con quimioterapia de 8-11 meses (62). Aproximadamente en el 3% son dMMR o tienen MSI-H (3). Estos pacientes pueden tener respuestas prolongadas con terapias anti-PD1 (63).

En el corte de datos de 15-octubre de 2021 del ensayo KEYNOTE-158 se presentaron datos de eficacia de 22 pacientes con cáncer biliar con MSI-H, de los que 20 habían recibido tratamiento sistémico previo. Tras una mediana de seguimiento de 19,4 meses (rango: 1,1 a 60,8), la TRO fue del 40,9% (IC 95%: 20,7-63,6), con 3 RC (13,6%) y mediana de DR de 30,6 meses (rango: 6,2 a 46+ meses). La mediana de SLP fue de 4,2 meses (IC 95%: 2,1-24,9) y la mediana de SG fue de 19,4 meses (IC 95%: 6,5-44,8), resultados similares a los del corte anterior de 5 de octubre de 2020 (33). En cuanto a la seguridad, hay menor toxicidad derivada de no usar la quimioterapia, que sería la alternativa a pembrolizumab en cáncer de vías biliares/colangiocarcinoma.

En enfermedad localmente avanzada irresecable o enfermedad metastásica, la quimioterapia es el tratamiento de elección en pacientes con un estadio general ECOG 0-2. Los resultados del estudio de fase II-III ABC-02 en primera línea llevaron a establecer el esquema cisplatino+gemcitabina, como el estándar de tratamiento (31). Gemcitabina en monoterapia (en pacientes frágiles, ECOG 2) o gemcitabina en combinación con oxaliplatino, esquema GEMOX (en caso de insuficiencia renal) son alternativas en pacientes no candidatos a cisplatino (64). El tratamiento más utilizado actualmente en segunda línea del colangiocarcinoma es el esquema FOLFOXm (32), cuya indicación está sustentada en el estudio ABC-06, ensayo aleatorizado (1:1) en el que se incluyeron 162 pacientes con cáncer de las vías biliares avanzado y que habían progresado a un tratamiento previo con cisplatino-gemcitabina (32). El brazo comparativo fue el mejor cuidado de soporte. Este estudio demostró una mejoría en la mediana de SG de 0,9 meses (6,2 vs. 5,3) con FOLFOX vs. placebo con una HR 0,69 (IC 95%: 0,5-0,97; p=0,031) tras un ajuste por sensibilidad al platino, albúmina y estadio. Las mayores diferencias fueron observadas, entre ambos grupos de tratamiento, a los 12 meses con una tasa de supervivencia del grupo de tratamiento del 25,9% mientras que en el control fue del 11,4% (32).

El inhibidor del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) pemigatinib está autorizado con una aprobación condicional en pacientes con colangiocarcinoma avanzado, previamente tratados con una terapia sistémica, y con reordenamientos del FGFR2, basándose en los resultados del ensayo FIGHT-202 (65). En el ensayo

FIGHT-202 la proporción de participantes que lograron una RC (desaparición de todas las lesiones diana) o una RP fue del 37,0% y la tasa de control de la enfermedad, es decir, incluyendo enfermedad estable (EE) fue del 82,2% (RC+RP+EE).

Futibatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa, que inhibe irreversiblemente FGFR 1, 2, 3 y 4 por unión covalente, que ha recibido una autorización condicional para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del FGFR2 que han progresado tras al menos una línea previa de tratamiento sistémico, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en base a los resultados del ensayo TAS-120-101, multicéntrico, abierto y de un solo grupo (66). La población de eficacia consta de 103 pacientes que habían progresado durante un tratamiento previo de quimioterapia con gemcitabina y platino, o después de este, y que presentaban fusión (77,7%) o reordenación (22,3%) del FGFR2. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,5 meses (intervalo: entre 0,7 y 7,4 meses), la TRO (variable principal) fue del 42% (IC 95%: 32; 52), con 43% de RP y mediana de la DR de 9,7 meses (IC 95%: 7,6; 17,1) (66).

Ivosidenib es un inhibidor de la enzima isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) mutada. La IDH1 mutada convierte el alfa-cetoglutarato (α -KG) en 2-hidroxi-glutarato (2-HG), que bloquea la diferenciación celular y favorece la carcinogénesis en neoplasias malignas tanto hematológicas como no hematológicas. Ivosidenib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 que han recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en base a los resultados del ensayo clínico de fase III AG120-C-005, aleatorizado (2:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 185 pacientes (124 en el grupo de ivosidenib y 61 en el grupo de placebo) (67). Los pacientes candidatos que fueron asignados aleatoriamente al placebo tuvieron la posibilidad de cambiar al tratamiento con ivosidenib tras la progresión de la enfermedad confirmada mediante revisión radiológica según evaluación del investigador (70,5%). La mayoría de los pacientes tenían colangiocarcinoma intrahepático (91%) en el momento del diagnóstico y el 92% tenía enfermedad metastásica. La mediana de la SLP (variable principal) evaluada por RCI fue de 2,7 meses (IC 95%: 1,6; 4,2) en el grupo de ivosidenib y de 1,4 meses (IC 95%: 1,4; 1,6) en el grupo de placebo (HR 0,37; IC 95%: 0,25; 0,54, $p < 0,0001$), la mediana de la SG (variable secundaria) fue de 10,3 meses (IC 95%: 7,8; 12,4) en el grupo de ivosidenib (79% de eventos) y de 7,5 meses (IC 95%: 4,8; 11,1) en el grupo de placebo (82% de eventos) [HR 0,79; IC 95%: 0,56; 1,12, $p = 0,093$] (67).

Si bien, FOLFOX es el régimen de elección en pacientes sin neurotoxicidad residual grave y las fluoropirimidinas en monoterapia en pacientes con neurotoxicidad acumulada significativa, pembrolizumab es el primer fármaco con indicación en colangiocarcinoma irresecable o metastásico en base a la presencia de una alteración molecular MSI-H o dMMR. La limitación más relevante de los datos de pembrolizumab en este contexto es el limitado tamaño de la muestra ($n=22$) y que los datos proceden de una fase temprana de investigación (fase II) sin comparador, si bien, la TRO comparada con datos históricos y, en particular, la durabilidad de la respuesta que se puede lograr, son favorables a pembrolizumab pudiendo considerarse una alternativa terapéutica en pacientes con cáncer biliar/colangiocarcinoma MSI-H irresecable o metastásico en segunda línea o posterior. El titular de la autorización de comercialización deberá presentar datos adicionales en cáncer biliar con posterioridad a la autorización.

Conclusión

Pembrolizumab en monoterapia ha sido autorizado para el tratamiento de tumores sólidos que presentan MSI-H o dMMR irresecables o metastásicos que han progresado durante o después de al menos un tratamiento previo en base al análisis realizado de la cohorte K en el ensayo de fase II de un solo brazo KEYNOTE-158, que muestra tasas de respuesta variables en función del tipo de tumor. La TRO (variable principal) fue del 37,3%, 55,6% y 40,9% en pacientes adultos con cáncer gástrico, de intestino delgado y vía biliar, respectivamente. La duración de la respuesta en pacientes respondedores es prolongada con una mediana de 30,6 meses en cáncer biliar y no alcanzada en cáncer gástrico y de intestino delgado. La mediana de SLP fue 4,1, 23,4 y 4,2 meses en cáncer gástrico, de intestino delgado y vía biliar,

respectivamente y la mediana de SG fue 26,9, no alcanzada y 19,4 meses, respectivamente en la última actualización de datos de octubre 2021.

El perfil de seguridad de pembrolizumab en la indicación evaluada es coherente y en línea con la experiencia previa con pembrolizumab en monoterapia en otras indicaciones y no se han identificado nuevos problemas de seguridad. En el análisis de seguridad, se comunicaron EA de grado ≥ 3 en el 49,9%, EART de grado ≥ 3 en el 12,6%, EAG en el 35,6%, y EAG relacionados con el tratamiento en el 7,2%. Los EA más frecuentes relacionados con pembrolizumab son prurito, fatiga, diarrea, artralgia, hipotiroidismo, astenia, náuseas y erupción cutánea.

El carácter exploratorio del estudio y las incertidumbres relacionadas con la eficacia en la indicación evaluada: la naturaleza no controlada del ensayo, el tamaño limitado de la muestra seleccionada, un solo brazo de tratamiento y una variable intermedia como variable principal, dificultan estimar la magnitud o incluso la relevancia del beneficio clínico real, principalmente en términos de SG o SLP. Con respecto a las alternativas que se usan en la actualidad (no específicas para pacientes con MSI-H o dMMR), la ausencia de ensayos clínicos controlados que las comparen con pembrolizumab, la variabilidad tanto de la población como de los tipos de tumores, y diferente diseño y metodología de los estudios, impide realizar cualquier tipo de comparación indirecta y establecer si hay o no diferencias entre ellos.

Por el momento, con los datos disponibles, sobre la eficacia en pacientes con MSI-H o dMMR, pembrolizumab en monoterapia, se considera una opción de tratamiento en pacientes que carezcan de la posibilidad de recibir otra terapia activa, que presenten cáncer gástrico, de intestino delgado o vías biliares irresecable o metastásico con MSI-H o dMMR y que hayan recibido al menos un tratamiento previo, si no se ha utilizado inmunoterapia en primera línea, considerando el perfil de seguridad y las comorbilidades de los pacientes.

La administración de pembrolizumab se podrá realizar hasta la progresión radiológica confirmada, progresión clínica, toxicidad inaceptable, –lo que suceda antes–, o hasta un máximo de 35 ciclos.

Los pacientes deben presentar buen estadio funcional (ECOG 0-1). Se desconoce el efecto de pembrolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas, meningitis carcinomatosa, así como en pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves relacionadas con el sistema inmunitario y con comorbilidades (situaciones de inmunosupresión, enfermedades autoinmunes entre otras).

La presencia de MSI-H o dMMR se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento con pembrolizumab.

Como parte del compromiso adquirido por el laboratorio titular en el momento de la autorización, se deberán presentar resultados de cualquier corte de datos posterior a los presentados para la autorización.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Referencias

1. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precision Oncology* 2017;1, 1-15.
2. Gubin MM, Zhang X, Schuster H, Caron E, Ward JP, Noguchi T, et al. Check point blockade cancer immunotherapy targets tumour specific mutant antigens. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):577-81.
3. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumours to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul;357(6349):409-13.
4. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw KL. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumours: a structured literature review. *J Oncol*. 2020 Mar 9;2020:1807929.
5. Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, Pascale V, Pinto E, Roviello F. Correlation of microsatellite instability at multiple loci with long-term survival in advanced gastric carcinoma. *Arch Surg*. 2009 Aug;144(8):722-7.
6. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Mar;7(3):153-62.
7. Xia M, Singhi AD, Dudley B, Brand R, Nikiforova M, Pai RK. Small bowel adenocarcinoma frequently exhibits lynch syndrome-associated mismatch repair protein deficiency but does not harbor sporadic MLH1 deficiency. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017 Jul;25(6):399-406.
8. Goeppert B, Roessler S, Renner M, Loeffler M, Singer S, Rausch M, et al. Low frequency of mismatch repair deficiency in gallbladder cancer. *Diagn Pathol*. 2019 May 8;14(1):36. doi: 10.1186/s13000-019-0813-5. PMID: 31068195; PMCID: PMC6506936.
9. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Stomach. Globocan 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
10. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
11. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):236-244. doi:10.1007/s12094-019-02259-9
12. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20: 633–649.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer Version 2.2022 — January 11, 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric_cancer.pdf
14. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ramucirumab (Cyramza®) en cáncer gástrico. Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015 (PT-RAMUCIRUMAB/V1/18122015). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ramucirumab-Cyramza.pdf>
15. Ficha Técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf
16. Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
17. Chamberlain R, Chalyaie N, Patil S: Small bowel cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al., eds.: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th ed. Wolters Kluwer, 2019, pp 884-94.
18. Chaiyasate K, Jain AK, Cheung LY, Jacobs MJ, Mittal VK. Prognostic factors in primary adenocarcinoma of the small intestine: 13-year single institution experience. *World J Surg Oncol*. 2008;6:1-6
19. Aparicio T, Zaanani A, Mary F, Afchain P, Manfredi S, Evans TRJ. Small bowel adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45:447-57
20. Ruiz-Tovar J, Martínez-Molina E, Morales V. Adenocarcinoma primario de intestino delgado. *Cir Esp*. 2009;85:354-59.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines®. Small Bowel Adenocarcinoma Version 1.2022 — March 9, 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf

22. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T, Hirashima Y, Fujita M, Asayama M, et al. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2017;22:905–12.
23. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, Qiu F, Yu F, Zhan ZY, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 2012;23:561–6.
24. Zhang L, Wang LY, Deng YM, Feng F, Chen YC, et al. Efficacy of the FOLFOX/CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: a three-center study from China. *J BUON* 2011;16:689–96.
25. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT, Varadhachary GR, Kopetz S, Javle M, et al. Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of Vater: A single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer.* 2017;123:1011–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859010>
26. Macarulla T. Cáncer de vía biliar. SEOM. Disponible en: web: <https://cutt.ly/Gk3sGHa>
27. Gómez-España MA, Montes AF, García-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23:988–1000. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02573-1>
28. Rizzo A, Tavolari S, Ricci AD, Frega G, Palloni A, Relli V, et al. Molecular Features and Targeted Therapies in Extrahepatic Cholangiocarcinoma: Promises and Failures. *Cancers (Basel).* 2020 Nov 4;12(11):3256. doi: 10.3390/cancers12113256.
29. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(2):95–111.
30. Alabraba E, Joshi H, Bird N, Griffin R, Sturgess R, Stern N, et al. Increased multimodality treatment options has improved survival for Hepatocellular carcinoma but poor survival for biliary tract cancers remains unchanged. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Sep;45(9):1660-1667. doi: 10.1016/j.ejso.2019.04.002.
31. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273–1281. DOI: 10.1056/NEJMoa0908721
32. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021;S1470-2045(21)00027-9. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
33. European Public Assessment Report de Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/003820/II/0109. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf
34. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105.
35. Protocolo Keynote-158. Product: MK-3475. Protocol/Amendment No.: 158-10. A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158). IND NUMBER: 127548 EudraCT NUMBER: 2015-002067-41. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.21.01874/suppl_file/protocol_JCO.21.01874.pdf
36. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(9):929-938. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.519.
37. Ju JY, Dibbern ME, Mahadevan MS, Fan J, Kunk PR, Stelow EB. Mismatch Repair Protein Deficiency/Microsatellite Instability Is Rare in Cholangiocarcinomas and Associated With Distinctive Morphologies. *Am J Clin Pathol.* 2020 Apr 15;153(5):598-604. doi: 10.1093/ajcp/aqz199.
38. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(11):2901-2905.
39. ESMO Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-333-1>
40. ESMO Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-334-1>
41. ESMO Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-335-1>
42. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm560040.htm>. Accessed February 14, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf



43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final draft guidance. Pembrolizumab for previously treated endometrial, biliary, colorectal, gastric or small intestine cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tal1038/documents/674>
44. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409-413. doi: 10.1126/science.aan6733.
45. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer. A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; 47: 2306-2314.
46. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 78-86.
47. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1513-1518.
48. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 383:31-39.
49. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(11):1224-35.
50. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
51. Fuchs CS, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric Cancer*. 2022 Jan;25(1):197-206. doi: 10.1007/s10120-021-01227-z.
52. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Taberero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2021 Jun 1;7(6):895-902. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0275.
53. Overman MJ, Hu CY, Kopetz S, et al. A population-based comparison of adenocarcinoma of the large and small intestine: insights into a rare disease. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1439-1445. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187121>
54. NIH NCI SEER Program. Cancer Stat Facts: Small Intestine Cancer. 2021. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/smint.html>
55. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer*. 2011;117:1422-1428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425142>
56. Pedersen KS, Foster NR, Overman MJ, Boland PM, Kim SS, Arrambide KA, et al. ZEBRA: A Multicenter Phase II Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Small-Bowel Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2021 Jul 1;27(13):3641-3648. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0159. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33883178.
57. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. JEMPERLI (dostarlimab-gxly) injection, for intravenous use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761223s0001.bl.pdf
58. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003777. doi: 10.1136/jitc-2021-003777.
59. Informe SEOM de evaluación de fármacos. Pemigatinib (Pemazyre®) en pacientes con colangiocarcinoma avanzado en progresión. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Pemigatinib_colangiocarcinoma_av.pdf
60. Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1667-74. doi: 10.1093/annonc/mds652.



61. Khan SA, Tavorali S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int.* 2019;39Suppl 1:19-31. doi: 10.1111/liv.14095. PMID: 30851228.
62. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v28-v37. doi: 10.1093/annonc/mdw324.
63. Verlingue L, Malka D, Allorant A, Massard C, FertéC, Lacroix L, et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy with in the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer.* 2017;87:122.
64. Azizi AA, Lamarca A, McNamara MG, Valle JW. Chemotherapy for Advanced Gallbladder Cancer (GBC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Apr 13:103328. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103328.
65. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):671-684. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
66. Ficha técnica Lytgobi® (futibatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_es.pdf
67. Ficha técnica Tibsovo® (ivosidenib) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_es.pdf

