INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-304/V1/19082024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con gemcitabina y cisplatino en carcinoma de vías biliares (CVB) localmente avanzado irresecable o metastásico en primera línea

Fecha de publicación: 19 de agosto de 2024

Índice

Introducción 1
Pembrolizumab (Keytruda®) 2
Farmacología 2
Eficacia (14,15,16) 3
Seguridad (14,15,16) 9
Discusión 13
Conclusión 16
Grupo de expertos 17
Anexo 18

Introducción

El sistema biliar está constituido por los conductos biliares, intra y extrahepáticos y la vesícula biliar. El cáncer del tracto biliar o de vías biliares (CVB) representa < 1% de todos los cánceres e incluye los siguientes tipos tumorales: el colangiocarcinoma intrahepático (CCIH), el colangiocarcinoma extrahepático (CCEH), el cáncer de vesícula biliar y el tumor de la ampolla de Vater (ampuloma) (1,2,3). Aunque el colangiocarcinoma (CC) se considera un solo tipo tumoral, las diferencias a nivel molecular entre el CCIH y el CCEH obligan a considerar que se trata de dos entidades diferentes (4). La incidencia de los tumores de vías biliares es diferente según el tipo tumoral, y está en relación con los factores de riesgo inherentes a cada uno (4). El cáncer de vesícula biliar es dos veces más frecuente que los CC y el tumor de ampolla de Vater es el tipo menos frecuente, este último se incluye como tumor de vía biliar por su localización, pero histológicamente es diferente (1,2).

En España, se esperan 2.368 nuevos casos de cáncer de vesícula biliar en el año 2024 y 6.856 nuevos casos de cáncer de hígado, siendo el CCIH un 10% de los tumores primarios de hígado (5,6). La incidencia del CC es baja en los países desarrollados (0,3-3,5 casos por 100.000 habitantes/año), aunque es alta en regiones endémicas tales como son Tailandia y China, hasta 40 veces mayor (7). El riesgo de CVB aumenta con la edad y es más común en mujeres que en hombres (2). La mediana de edad al diagnóstico es de 50-70 años, siendo más frecuente en varones el CCIH y en mujeres, el de vesícula biliar (8). Son tumores con mal pronóstico a corto plazo, fundamentalmente debido a la combinación de dos factores: la mayoría de los pacientes presentan enfermedad metastásica o localmente avanzada

al diagnóstico (60%) (3) y, por otra parte, suele localizarse en zonas de difícil resección quirúrgica (3). 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 (9,10). La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo (2, 3), aunque es una opción en aproximadamente un 20% de los casos (5,11).

El objetivo del tratamiento en la enfermedad irresecable y metastásica es aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, con el control de los síntomas (dolor, náuseas, estreñimiento, diarrea, anorexia, pérdida de peso, ansiedad, depresión) y de las complicaciones más comunes relacionadas con la enfermedad, como infecciones (colangitis) y obstrucción biliar o duodenal (3).

Con la quimioterapia de primera línea la mediana de supervivencia es de aproximadamente 12 meses (12), y con una segunda línea se consiguen 6 meses más de supervivencia (13). La quimioterapia sistémica inicial es el tratamiento de elección en CVB localmente avanzado irresecable. En CVB metastásico, la quimioterapia con cisplatino más gemcitabina constituye el tratamiento estándar en primera línea en pacientes con buen estado general (3). El oxaliplatino puede ser una alternativa al cisplatino en pacientes con insuficiencia renal y se puede considerar la monoterapia con gemcitabina o fluoropirimidinas en pacientes frágiles (2). Actualmente también está aprobado durvalumab (Imfinzi®) en combinación con gemcitabina y cisplatino en la misma indicación.

El tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados y se debe asesorar a los pacientes sobre el impacto de los estilos de vida y nutrición. La implementación temprana de la atención de apoyo y el control activo de los síntomas es importante para los pacientes con enfermedad avanzada, recurrente o metastásica, con un gran impacto en la calidad de vida del paciente.

En la tabla A1 del anexo se muestran las opciones de tratamiento disponibles para esta indicación.

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab ha sido autorizado en combinación con gemcitabina y cisplatino para el tratamiento de primera línea del carcinoma de vías biliares metastásico o irresecable localmente avanzado en adultos.

La dosis recomendada de pembrolizumab en adultos es de 200 mg cada 3 semanas 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 (14).

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 (14).

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.

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 (14).

Eficacia (14,15,16)

La eficacia y seguridad de pembrolizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino, en pacientes con CVB avanzado y/o irresecable se basa en los resultados del ensayo KEYNOTE-966, de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con quimioterapia más placebo.

Estudio KEYNOTE-966

Se incluyeron pacientes adultos (≥18 años) con CVB (colangiocarcinoma intra o extrahepático incluido el carcinoma hepatocelular mixto o vesícula biliar) localmente avanzado irresecable y/o metastásico, confirmado histológicamente; que tuvieran enfermedad medible según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1 determinados por el investigador; un estado de 0 o 1 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG); proporcionaron tejido tumoral para la evaluación de biomarcadores; con adecuada función orgánica y una esperanza de vida superior a 3 meses.

El estudio se realizó en 185 centros de 24 países/regiones.

La única terapia sistémica previa que se permitía para la inclusión fue terapia neoadyuvante o adyuvante completada al menos 6 meses antes del diagnóstico de enfermedad irresecable o metastásica, siempre que no fuera con cisplatino y/o gemcitabina. Se incluyeron pacientes con infección por el virus de la hepatitis C y/o pacientes con hepatitis B controladas, incluidos los individuos HBsAg o con ADN detectable, siempre que hubieran iniciado el tratamiento antiviral 4 semanas antes de iniciar el tratamiento del estudio y su carga viral fuera inferior a 100 UI/mL. Se excluyeron del estudio a pacientes con cáncer ampular o enfermedad autoinmune activa que requiriera tratamiento sistémico en los 2 años anteriores y a los pacientes con coinfección por VHC y VHB.

Se llevó a cabo el cribado en un total de 1.564 participantes, y 495 participantes no aleatorizados fueron fallos de cribado. En total 1069 pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir pembrolizumab+ Gemcitabina/Cisplatino o placebo+ Gemcitabina/Cisplatino:

- Pembrolizumab 200 mg el día 1 más gemcitabina 1000 mg/m2 y cisplatino 25 mg/m2 el día 1 y el día 8 cada 3 semanas

- Placebo el día 1 más gemcitabina 1000 mg/m2 y cisplatino 25 mg/m2 el día 1 y el día 8 cada 3 semanas

Todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa. El tratamiento continuó hasta alcanzar toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. En caso de discontinuación del tratamiento con cisplatino y/o gemcitabina por toxicidad, se permitía continuar con pembrolizumab/placebo y viceversa. Para pembrolizumab, el tratamiento continuó durante un máximo de 35 ciclos, o aproximadamente 24 meses. Para cisplatino, el tratamiento podría administrarse durante un máximo de 8 ciclos y para gemcitabina, el tratamiento podría continuar más allá de 8 ciclos. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio y luego cada 6 semanas hasta las 54 semanas, seguido por cada 12 semanas a partir de entonces. Esta evaluación se realizó por medio de revisión central independiente enmascarada siguiendo los criterios RECIST 1.1.

La aleatorización se estratificó por región geográfica (asiática o no asiática), estadío de la enfermedad (localmente avanzada o metastásica) y lugar de origen (extrahepático, vesícula biliar o intrahepático). Los participantes se asignaron aleatoriamente en bloques de cuatro por estrato.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG), definida como tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Las variables secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta objetiva(TRO) y duración de la respuesta(DR), todas evaluadas según RECIST versión 1.1.

La SLP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión de la enfermedad documentada o la muerte debida a cualquier causa, cualquiera que hubiera ocurrido primero. La TRO se definió como la proporción de participantes con una mejor respuesta global de respuesta completa o parcial. La DR se definió como el tiempo desde la primera evidencia documentada de respuesta completa o parcial hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, cualquiera que ocurriera primero. El análisis preespecificado para la SLP y la TRO fue el realizado en el primer análisis interino. Los análisis post hoc de la SLP y la TRO fueron exploratorios.

El cambio desde el inicio hasta la semana 18 en la Escala de calidad de vida de la salud global de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer de 30 items (EORTC QLQ-C30) fue una variable exploratoria predefinida.

El protocolo fue objeto de seis enmiendas generales. Se notificaron desviaciones importantes del protocolo en 95 participantes (8,9%). De estos, 30 (2,8%) participantes tuvieron desviaciones importantes del protocolo que se consideraron clínicamente importantes.

Se planificaron dos análisis intermedios (AI) además del análisis final (AF) para este estudio.

La población por intención de tratar (ITT), formada por los 1069 participantes aleatorizados, sirvió como población para los análisis primarios de eficacia. Todos los participantes aleatorizados fueron incluidos en esta población. Los participantes se incluyeron en el grupo de tratamiento al que fueron asignados al azar, independientemente de si recibieron o no el tratamiento del estudio. El análisis de la duración de la respuesta (DR) se basó en la población de respondedores (participantes que lograron una respuesta completa o parcial).

Se utilizó el método no paramétrico de Kaplan-Meier (KM) para estimar la curva de SLP y SG en cada grupo de tratamiento. La diferencia de tratamiento en la SLP y la SG se evaluó mediante la prueba de log-rank estratificada.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 23 a 85), 47% de 65 años o más; 52% varones; 49% blancos, 46% asiáticos; 46% ECOG PS de 0 y 54% ECOG PS de 1; 31% de los pacientes tenían antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B y 3% tenían antecedentes de infección por el virus de la hepatitis C.

Las características basales y de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los grupos. En la población reclutada, hubo un ligero predominio de pacientes varones (51,6% frente a 48,4% para el sexo femenino), la edad fue de 64,0 años de mediana. Asiáticos y no asiáticos estaban representados casi por igual, pero Europa Occidental fue minoritaria (28,3%) entre las regiones, con un predominio del Resto del Mundo (63,8%). La localización tumoral predominante fue la intrahepática (59,2%) frente a la vesicular (21,8%) y la extrahepática (19%). La enfermedad metastásica fue más frecuente que la localmente avanzada (88,2% frente a 88%, en el grupo de pembrolizumab y placebo, respectivamente). No se observaron diferencias importantes entre los brazos de tratamiento en la distribución anatómica de las metástasis. El hígado (58,9% y 56%) y los ganglios linfáticos (58,2% y 54,7%) fueron las localizaciones predominantes en ambos grupos, seguidas de las pulmonares (29,8% y 27,2%) y el peritoneo (24,4% y 24,3%). Otras localizaciones también se vieron afectadas de forma similar, con la excepción de una prevalencia ligeramente superior de metástasis en la pared de la cavidad abdominal y en órganos (distintos del hígado) en el grupo placebo (7,9% y 10,6%).

Todas estas características basales eran esperables de acuerdo con la epidemiología de la enfermedad. Casi todos los pacientes eran VHC negativos (96,7%) y sólo una minoría tenía una infección previa por VHC (2,9%). Sin embargo, el 31% de los pacientes tenían antecedentes de infección por el FHB si bien el 28% tenía la infección previa clínicamente

resuelta y sólo el 2,8% presentaban una infección crónica por VHB. En cuanto a las características del tumor, el estado de PDL-1 era similar entre los grupos, con una mayor frecuencia de CPS (Puntuación combinada positiva) ≥1 (68,1%) que de CPS<1 (20,9%); en un 11% de los pacientes el CPS fue indeterminado. En la caracterización MSI (Inestabilidad de Microsatélites), el 80% de la población era estable (MSS), mientrss que en un 19.1% los resultados fueron indeterminados. En conjunto, la población del estudio puede considerarse representativa de toda la población diana y bien balanceada entre las ramas.

Resultados

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 1 y se detallan en el texto.

Tabla 1. Resultados de eficacia en el estudio KEYNOTE-966

Estudio KEYNOTE-966		
Variable eficacia	**Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas con Gem+Cis (n= 533)**	**Placebo con Gem + Cis (n=536)**
Variable principal : Supervivencia global (SG)		
Número (%) de pacientes con evento	414 (78%)	443 (82,6%)
Mediana en meses (IC 95%)	12,7(11,5 a13,6)	10,9 (9,9 a11,6)
HR* (IC 95%)	0,83 (0,72 a 0,95)	
Valor p†	0,0034	
Variables secundaria: SLP		
Número (%) de pacientes con evento	428 (80%)	448 (84%)
Mediana en meses (IC 95%)	6,5 (5,7 a 6,9)	5,6 (4,9 a 6,5)
HR* (IC 95%)	0,87 (0,76-0,99)	
Valor p‡	0,0171	
Variable secundaria: TRO		
ORR % (95% CI)	29,3% (25,4 a 33,3)	28,4% (24,6 a 32,4)
Respuesta completa (%)	2,6%	1,7%
Respuesta parcial	26,6%	26,7%

(%)		
Valor p$^{\alpha}$	0,3610	
Variable secundaria: Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	8,3 (1,2+ a 33,0+)	6,8 (1,1+ a 30,0+)
% con duración ≥ 6 meses¶	65%	55%
% con duración ≥ 12 meses¶	38%	27%

* Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† Valor p unilateral basado en una prueba de rango logarítmico estratificada. El resultado de OS cumplió con el nivel de significancia unilateral preespecificado de 0,0200.
‡ Valor p unilateral basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificados. El resultado de PFS no cumplió con el nivel de significancia unilateral preespecificado de 0,0125
α Valor p unilateral basado en el análisis estratificado de Miettinen y Nurminen. El resultado de ORR no cumplió con el nivel de significancia unilateral preespecificado de 0,0125
§ Basado en pacientes con respuesta objetiva que se confirma como respuesta completa o respuesta parcial
¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

La mediana de seguimiento fue de 11,6 meses (intervalo: 0,2 a 37,5 meses) para el grupo pembrolizumab y de 10,9 para el grupo placebo.

Variable principal

Pembrolizumab, en combinación con gemcitabina+cisplatino, en comparación con placebo junto con gemcitabina+cisplatino supuso un incremento en la SG, que fue la variable primaria evaluada (HR=0,83; IC del 95%: 0,72; 0,95; p=0,0034), con una ganancia en la mediana de supervivencia de 1,8 meses (12,7 frente a 10,9). Las tasas de supervivencia general estimadas a 12 meses fueron del 52 % (IC del 95 %: 47 a 56) en el grupo de pembrolizumab y del 44 % (40 a 48) en el grupo de placebo; Las tasas de supervivencia general estimadas a 24 meses fueron del 25 % (IC del 95 %: 21 a 29) en el grupo de pembrolizumab y del 18 % (15 a 22) en el grupo de placebo.

Variables secundarias

La variable secundaria SLP, no alcanzó significación estadística, ni en el primer análisis intermedio ni en el análisis final según el nivel de significancia preespecificado. Siendo el HR=0,86 (IC 95%: 0,75-1; p=0,0225) en el primer análisis y HR=0,87; (IC 95%: 0,76, 0,99; p=0,0171), en el análisis final. En el anexo en la figura 2 aparece la curva de supervivencia de Kaplan-Meier de la SLP.

No se observaron diferencias significativas en la TRO (28,7% frente a 28,5% en el brazo de pembrolizumab y placebo, respectivamente en el primer análisis intermedio; 29,3% frente a 28,4% en el brazo de pembrolizumab y placebo, respectivamente en el análisis final.), aunque se registró una duración de la respuesta ligeramente mayor en el brazo experimental en comparación con el control (9,7 frente a 6,9 meses en AI1 (Análisis Intermedio 1); 8,3 frente a 6,8 meses en análisis final).

Variables exploratorias

Resultados comunicados por los pacientes (PRO)

Desde el inicio hasta la semana 18, las variables exploratorias preespecificados de los PRO mediante el EORTC QLQ-C30 (estado de salud global [GHS]/calidad de vida [QoL], funcionamiento físico, funcionamiento de roles), EORTC QLQ-BIL21 (puntuaciones de dolor e ictericia) y EQ-5D-5L VAS para los participantes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia fueron similares a los tratados con placebo más quimioterapia. Desde el inicio hasta la semana 18, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se mantuvo cuando se añadió pembrolizumab a la quimioterapia.

Para los dominios de GHS/QoL y funcional del EORTC QLQ-C30, una puntuación más alta denota mejor salud. Para los dominios sintomáticos del EORTC QLQ-C30 y el EORTC QLQ-BIL21, una puntuación más alta indica un empeoramiento de los síntomas o una mayor carga sintomática.

EORTC QLQ-C30

Desde el inicio hasta la semana 18, los cambios de mínimos cuadrados Ordinarios (MCO) en las puntuaciones preespecificadas de GHS/QoL, funcionamiento físico y funcionamiento de roles del EORTC QLQ-C30 fueron similares entre el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y el grupo de placebo más quimioterapia.

La diferencia de puntuación de MCO) para GHS/QoL fue de 0,04 puntos (IC del 95%: -2,52; 2,60), con un valor p nominal (no ajustado por multiplicidad) de 0,9773.

La diferencia en la puntuación del LSM para el funcionamiento físico fue de 1,24 (IC del 95%: -1,42, 3,90), con un valor p nominal (no ajustado por multiplicidad) 0,3596 y para el funcionamiento de roles fue de 2,68 (IC 95%: -0,76, 6,11), valor p nominal (no ajustado por multiplicidad): 0.1264.

El tiempo hasta el deterioro (TTD) fue similar entre el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y el grupo de placebo más quimioterapia para SGA/QoL con la mediana no alcanzada en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia frente a 21,22 meses en el grupo de placebo más quimioterapia (HR=0. 86, IC 95%: 0,70, 1,07; p nominal=0,1644), funcionamiento físico (mediana NR vs 11,99 meses; HR=0,95, IC 95%: 0,78, 1,17; p nominal=0,6412), y funcionamiento de roles (mediana 6,47 meses vs 5,75 meses; HR=0,98, IC 95%: 0,81, 1,18; p nominal=0,8326).

EORTC QLQ-BIL21

Desde el inicio hasta la semana 18, los cambios de MCO en las puntuaciones del EORTC QLQ-BIL21 fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento. Las diferencias en las puntuaciones LSM fueron las siguientes: ictericia=0,26 (IC 95%: -1,35, 1,87; p nominal=0,7535), y dolor= -1,87 (IC 95%: -4,26, 0,53; p nominal=0,1265).

La TTD en el EORTC QLQ-BIL21 fue similar entre los 2 grupos para ictericia (la TTD mediana fue NR para ambos grupos; HR=1,20; IC 95%: 0,94, 1,54; p nominal=0,1468) y dolor (la TTD mediana fue NR para ambos grupos; HR=0,79; IC 95%: 0,59, 1,05; p nominal=0,1064).

EQ-5D-5L

Los resultados de los análisis EQ-5D fueron coherentes con los resultados de los análisis EORTC QLQ-C30. Desde el inicio hasta la semana 18, los cambios LSM en las puntuaciones EQ-5D-5L VAS fueron similares entre el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y el grupo de placebo más quimioterapia. La diferencia en la puntuación LSM fue de 0,14 (IC del 95%: -2,18, 2,46; p nominal=0,9058).

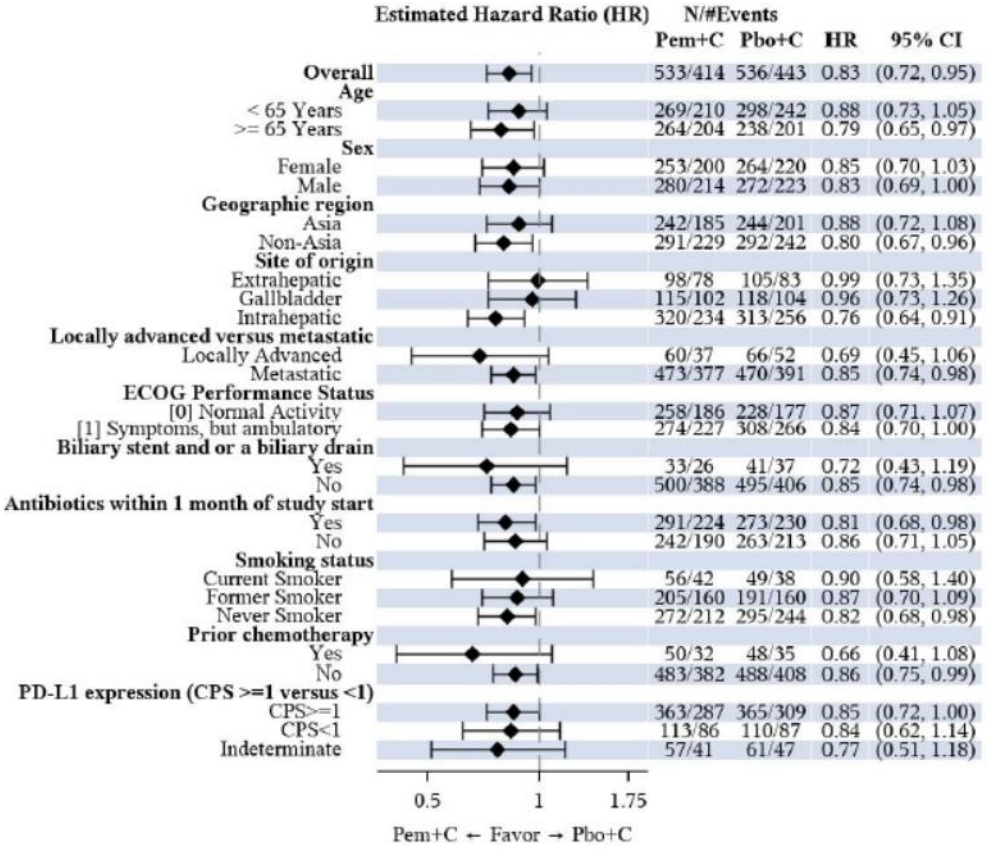
Análisis de subgrupos

El beneficio observado en la población por ITT fue consistente en todos los subgrupos preespecificados.

No hubo diferencias sustanciales en la lista de terapias posteriores entre los grupos, ya que los pacientes recibieron por igual agentes citotóxicos (43,2% frente a 42,9% en el brazo de pembrolizumab frente a placebo), con un uso

predominante del régimen FOLFOX (>20% en ambos brazos); se notificó una administración ligeramente más frecuente de inhibidores de puntos de control inmune en el brazo de placebo (7,1% frente a 4,9% en el brazo de pembrolizumab). El uso de terapia localizada tras la progresión de la enfermedad fue muy limitado en la población del estudio (0,2-1,1%), en general equilibrado entre los brazos de tratamiento.

Figura 1. Forest plot de Supervivencia Global por factores de subgrupo (población ITT)



Pem+C = Pembrolizumab + Quimioterapia.

Pbo+C = Placebo + Quimioterapia.

Para la población total, el análisis se basa en el mismo modelo de regresión de Cox estratificado que el realizado para el análisis primario.

Los análisis de subgrupos se realizaron utilizando un modelo de Cox no estratificado con el tratamiento como covariable.

Si el número de participantes en una categoría de una variable de subgrupo es inferior al 5% de la población ITT, el análisis de subgrupo no se realizó para esta categoría de la variable de subgrupo. Si sólo queda una categoría de un subgrupo (lo que significa que las otras categorías de una variable de subgrupo son todas inferiores al 5% de la población ITT), esta variable de subgrupo no se muestra en el Florest Plot.

Seguridad (14,15,16)

El perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con cisplatino y gemcitabina en pacientes adultos con CVB localmente avanzado irresecable o metastásico se evaluó en el ensayo clínico de fase 3 aleatorizado y controlado con placebo KEYNOTE-966. Se incluyeron en el análisis de seguridad a todos los participantes que recibieron al menos 1 dosis de la intervención del estudio (n=529 en el brazo experimental; n=534 en el brazo de control). Además, la compañía proporcionó datos de seguridad de los conjuntos de datos de referencia de estudios previos con pembrolizumab utilizado como agente único (n=7.631) o en combinación con quimioterapia (n=2.033). Se evaluaron los efectos adversos (EA) durante el tratamiento y hasta 30 días después de haber suspendido el mismo

La población del ensayo KEYNOTE-966 resultó enriquecida en sujetos de raza asiática (45,9% en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 46,6% en el grupo de placebo más quimioterapia) en comparación con los conjuntos de datos de referencia de quimioterapia más inmunoterapia e inmunoterapia sola (10,8 y 23,2%, respectivamente). Tal diferencia se justifica en parte por la indicación del estudio, dada la epidemiología del colangiocarcinoma. La población estaba bien equilibrada según la edad, el estado funcional ECOG y el sexo.

La exposición a los fármacos del estudio fue similar en los brazos de pembrolizumab más quimioterapia y quimioterapia más placebo (mediana de 6,37 frente a 5,54 meses), al igual que el número de ciclos administrados (20,35 frente a 18,89 ciclos). La exposición ligeramente más prolongada en el brazo de pembrolizumab se debe probablemente a la mayor supervivencia libre de progresión. La proporción de eventos adversos (EA) notificados en los dos brazos fue comparable.

Sin embargo, los eventos adversos () graves relacionados con el tratamiento fueron mayores en los sujetos que recibieron pembrolizumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola (22,9% frente a 15,7%). El prurito, la erupción cutánea y la pirexia fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron pembrolizumab. No obstante, la incidencia de estos RA no fue superior a la observada en los conjuntos de datos agrupados de pembrolizumab solo o en combinación con diversas quimioterapias. La erupción cutánea y el prurito se han asociado a pembrolizumab.

Una mayor proporción de participantes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia experimentó RA de aumento de ALT y aumento de AST en comparación con el conjunto de datos agrupados, lo que podría estar asociado con la indicación del estudio. Sin embargo, la frecuencia de aumento de ALT y AST fue mayor en el brazo de control del estudio KEYNOTE-966.

Una mayor proporción de participantes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia presentó EA de grado 3 a 4 en comparación con el conjunto de datos de seguridad de referencia, posiblemente debido a la quimioterapia y a la neoplasia subyacente en el estudio KEYNOTE-966.

En general, la proporción de participantes en KEYNOTE-966 que experimentaron 1 o más RA relacionados con el fármaco fue similar entre los grupos de pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia (93,2% frente a 93,6%). Los RA relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia (incidencia ≥10%) fueron similares entre los grupos de pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia. En consonancia con el análisis de todos los EA, el prurito, la erupción cutánea y el hipotiroidismo fueron más frecuentes en los pacientes tratados con pembrolizumab que con placebo. La proporción de participantes con RA relacionados con el fármaco en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia (93,2%) fue similar a la del Conjunto de Datos Combinados (95,8%) y superior a la del conjunto de datos de seguridad de referencia (71,6%). Los RA comunes relacionados con el fármaco en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia incluyeron toxicidades comunes relacionadas con la quimioterapia como disminución del recuento de neutrófilos, anemia, disminución del recuento de plaquetas, náuseas, disminución del recuento de GB, fatiga, disminución del apetito, vómitos, estreñimiento y erupción cutánea.

Los acontecimientos adversos de grado 3 a 5 se produjeron en una proporción comparable en los dos brazos del estudio (85,3% frente a 84,1%). Los acontecimientos adversos de grado 3 a 5 notificados con mayor frecuencia (incidencia ≥5%) en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia fueron la disminución del recuento de neutrófilos, anemia, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de glóbulos rojos y colangitis. La proporción de participantes con 1 o más EAs de grado 3 a 5 relacionados con el fármaco fue mayor en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia en comparación con el grupo de placebo más quimioterapia (22,9% frente a 15,7%).

Se produjeron acontecimientos fatales en el 5,9% y el 9,2% de los sujetos incluidos en el grupo de pembrolizumab y placebo, respectivamente. Los acontecimientos adversos más frecuentes con resultado de muerte (>2 participantes) en KEYNOTE-966 fueron neumonía (0,8%), muerte (0,6%) y sepsis (0,6%) en el grupo de pembrolizumab más

quimioterapia, y sepsis (1,1%), muerte (0,9%), COVID-19 (0,7%), infarto cerebral (0,6%) y embolia pulmonar (0,6%) en el grupo de placebo más quimioterapia. Se notificaron muertes debidas a EA relacionados con el fármaco en el 1,5% del grupo de pembrolizumab más quimioterapia y en el 0,6% del grupo de placebo más quimioterapia.

La proporción de participantes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia que experimentaron 1 o más RA que condujeron a la interrupción de alguno de los fármacos del estudio fue en general similar en comparación con el grupo de placebo más quimioterapia (26,1% frente a 22,8%).

Los pacientes de 65 años o más experimentaron más RA relacionados con el fármaco, lo que dio lugar a una mayor proporción de interrupciones del tratamiento en ambos brazos de tratamiento.

Discontinuación debido a eventos adversos

La proporción de participantes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia que experimentaron 1 o más RA que condujeron a la interrupción de cualquier tratamiento del estudio fue en general similar en comparación con el grupo de placebo más quimioterapia (26,1% frente a 22,8%) exposición ajustada 3,43 frente a 3,18. La incidencia de RA específicos fue similar entre ambos grupos de tratamiento en el estudio.

La proporción de participantes que interrumpieron cualquier tratamiento del estudio debido a colangitis fue baja tanto en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia como en el de placebo más quimioterapia (0,4% y 0,6%, respectivamente).

Eventos Hepáticos de Interés Clínico (HECI)

Los pacientes con CVB corren el riesgo de sufrir una serie de complicaciones que pueden causar anomalías hepáticas de laboratorio con o sin descompensación clínica. Para un seguimiento cuidadoso de los eventos hepáticos de interés clínico de los participantes, se definieron criterios en el protocolo y los investigadores los utilizaron para evaluar y notificar los acontecimientos que cumplían dichos criterios.

En KEYNOTE-966, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer HECI fue de 88,0 días (intervalo de 3 a 711 días) en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y de 146,0 (intervalo de 2 a 579 días) en el grupo de placebo más quimioterapia.

Con respecto a la hepatitis viral preexistente, KEYNOTE-966 permitió la inclusión de participantes con VHB/VHC preexistente, y estos participantes fueron monitorizados durante el transcurso del estudio. No se observó ningún caso de reagudización de la hepatitis vírica.

La tasa de HECI fue en general similar en los grupos de pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia (9,3% frente a 10,7%).

Tabla 2. Resumen de resultados para participantes con eventos hepáticos de interés clínico (incidencia >0% en uno o más grupos de tratamiento (población APaT)

	Resultado	Pembrolizumab + Quimioterapia	Placebo + Quimioterapia
		N (%)	N (%)
Participantes con uno o más eventos hepáticos de interés clínico		529	534
	Fatal	3 (6,1)	3 (5,3)
	No resuelto	12 (24,5)	14 (24,6)
	En resolución	5(10,2)	1(1,8)
	Desconocido	0 (0,0)	0(0,0)
	Con secuelas	0 (0,0)	1(1,8)
	Resuelto	29 (59,2)	38(66,7)

Eventos Adversos de Especial Interés

Los eventos adversos de especial interés (AESI) son acontecimientos inmunomediados y reacciones relacionadas con la infusión asociados causalmente con pembrolizumab. Cuando se ajustó por exposición, la tasa global de AESI fue de 3,32 acontecimientos/100 personas-mes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia, de 4,20 acontecimientos/100 personas-mes en el Conjunto de Datos Combinados (Pooled Combination Dataset) y de 4,55 acontecimientos/100 personas-mes en los datos de seguridad de referencia (RSD).

Para el 14,9% de los participantes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia en KEYNOTE-966, el grado máximo de AESI fue de Grado 1 o 2; para el 7,2% de los participantes, el grado máximo fue de 3 a 5. Hubo 1 AESI mortal (de 1 a 2). En el grupo de pembrolizumab más quimioterapia se produjo una AESI mortal (neumonitis) que el investigador consideró relacionada tanto con la quimioterapia (gemcitabina) como con pembrolizumab (datos no mostrados).

El resultado del AESI se notificó como resuelto o en vías de resolución para el 37,6% y el 18,8% de los participantes, respectivamente, en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia de KEYNOTE-966 en el momento del corte de los datos.

Las categorías AESI notificadas con mayor frecuencia en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia fueron hipotiroidismo (8,7%), neumonitis (4,9%) e hipertiroidismo (3,6%). La proporción de participantes con un acontecimiento en la categoría AESI de hepatitis en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia fue (1,7%) en comparación con el Conjunto de Datos Combinados (1,2%) y la RSD (1,0%). No se notificaron acontecimientos de colangitis esclerosante, colangitis autoinmunitaria o colangitis inmunomediada en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia en KEYNOTE-966 (datos no mostrados).

La frecuencia, la gravedad y los tipos de AESI observados en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia fueron, en general, similares a los del pembrolizumab utilizado como agente único.

Los resultados de seguridad en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia de KEYNOTE-966 en función de la edad, el sexo o el estado funcional ECOG fueron en general coherentes con el perfil de seguridad establecido de la monoterapia con pembrolizumab y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia.

El perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con cisplatino y gemcitabina para el tratamiento de primera línea del carcinoma de vías biliares localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos en el estudio KEYNOTE-966 en general es coherente con los perfiles de seguridad establecidos de la monoterapia con pembrolizumab, la combinación de quimioterapia y la enfermedad subyacente. No se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Discusión

Más de un 65% de los pacientes con CVB (CCIH, CCEH o carcinoma de vesícula biliar) se diagnostican en una etapa avanzada, irresecable o metastásica (17,18). En la enfermedad metastásica la supervivencia de los pacientes es inferior a un año (3,19) y a los 5 años es del 5% (19).

El tratamiento estándar actual en primera línea del CVB avanzado es la quimioterapia (20, 21, 22). La combinación de gemcitabina con cisplatino es la que ha mostrado beneficio en SG particularmente en pacientes con buen estado funcional (23). Otras opciones son 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina o gemcitabina en monoterapia o la quimioterapia de combinación (5-FU + oxaliplatino, 5-FU + cisplatino, gemcitabina + capecitabina o gemcitabina + oxaliplatino) (23).

Recientemente, el ensayo TOPAZ-1 ha demostrado que durvalumab en combinación con Gem/Cis mejora la mediana de SG y de la SLP en comparación con la quimioterapia sola (Gem/Cis) (24,25). El estudio incluyó un grupo heterogéneo de tumores, y no alcanza a definir un subgrupo que se beneficie más que otro del tratamiento de durvalumab y GemCis por lo que no se puede definir un biomarcador predictivo. El 10 de noviembre de 2022, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la agencia europea del medicamento (EMA) adoptó un dictamen positivo, recomendando la concesión de una autorización de comercialización para el medicamento Imfinzi®, en combinación con gemcitabina y cisplatino (GemCis) para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de vías biliares (CVB) irresecable o metastásico. El 16 de diciembre del 2022, durvalumab fue aprobado en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CVB irresecable o metastásico en combinación con quimioterapia.

KEYNOTE-966 es un ensayo clínico de superioridad diseñado para demostrar la ventaja de pembrolizumab en asociación con gemcitabina más cisplatino sobre la quimioterapia doble como tratamiento de primera línea en pacientes con CVB localmente avanzado (irresecable) o metastásico (colangiocarcinoma intra o extrahepático o de vesícula biliar). (14-15)

De acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión, se seleccionó una población amplia en términos de localización del cáncer y estado de la hepatitis, aunque limitada a pacientes con buen estado funcional (PS 0-1), población difícilmente extrapolable en este último caso ya que el diagnóstico de este tumor suele ser tardío y su situación no suele ser tan buena.

Se solicitó un diagnóstico histológicamente confirmado de CVB. La exposición a terapias sistémicas previas fue un criterio de exclusión, con la excepción de los tratamientos neoadyuvantes/adyuvantes que no contuvieran gemcitabina y/o cisplatino. Se excluyó a los participantes que recibieron tratamiento neoadyuvante/adyuvante previo con resección R2. En general, la población del estudio puede considerarse representativa de los pacientes con CVB avanzado/metastásico.

Pembrolizumab se administróa una dosis de 200 mg IV cada 3 semanas, en línea con la posología autorizada para el fármaco como monoterapia y en combinación con quimioterapia. Pembrolizumab se administró en combinación con gemcitabina más cisplatino. El esquema quimioterapéutico adoptado en KEYNOTE-966 puede considerarse estándar y acorde con las recomendaciones clínicas actuales. La asociación de gemcitabina y cisplatino representa el abordaje de primera línea más habitual en pacientes con CVB, aunque existen otros regímenes basados en gemcitabina. Sin embargo, la población de estudio reclutada en KEYNOTE-966 no proporciona representatividad de los esquemas quimioterapéuticos alternativos generalmente utilizados en pacientes no aptos para cisplatino que conllevan un peor pronóstico y un efecto reducido de las terapias; además, la tolerabilidad en asociación con pembrolizumab no puede predecirse en este subgrupo más frágil que no ha sido incluido en el ensayo pivotal. En FT se ha aprobado reflejando claramente los agentes quimioterápicos probados adoptados en el ensayo pivotal: Pembrolizumab, en combinación con la quimioterapia basada en gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de vías biliares localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos.

Pembrolizumab, junto con gemcitabina+cisplatino, mostró beneficio en comparación con gemcitabina+cisplatino solos en la variable primaria que fue SG (HR=0,83; IC del 95%: 0,72; 0,95; p=0,0034), con una ganancia en la mediana de supervivencia de 1,8 meses (12,7 meses frente a 10,9 meses). Estos resultados son similares a la magnitud del efecto notificado para durvalumab en combinación con gemcitabina+cisplatino en el ensayo TOPAZ-1 (26) en la variable principal de SG (HR= 0,80; IC del 95%: 0,66; 0,97; valor de p 0,021); con un aumento de la mediana de SG de 1,3 meses (12,8 meses frente 11,5 meses).

No se observaron diferencias significativas en el análisis descriptivo de subgrupos, observándose un beneficio a favor del grupo de pacientes tratados con pembrolizumab asociado a la quimioterapia en la mayoría de subgrupos preespecificados. Cabe destacar el beneficio en la población no asiática (55% de los pacientes tratados), población infrarrepresentada en el estudio TOPAZ, Tampoco se observaron diferencias significativas en función de la expresión de PD-L1, la localización del tumor primario o la edad de los pacientes. Sin embargo, dado el carácter exploratorio de los análisis de subgrupos, los resultados deben de interpretarse con la debida cautela.

En TOPAZ-1 el análisis por subgrupos se realizó utilizando un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox, ajustando el estado de la enfermedad (inicialmente irresecable o recurrente) y la ubicación del tumor primario (CCIH, CCEH o cáncer de vesícula biliar) y un modelo de Cox no estratificado para otros subgrupos con el tratamiento como la única covariable. El resultado es consistente en todos de los subgrupos.

El ensayo TOPAZ-1 informó de una mayor eficacia de durvalumab en países conocidos por ser endémicos de trematodos (Tailandia, Corea del Sur, Japón y Taiwán) en comparación con la población ITT. Este patrón no se reprodujo en KEYNOTE-966, donde la respuesta al tratamiento fue aún más atenuada en este subgrupo geográficamente determinado (HR=0,92; IC 95%: 0,72; 1,17) en comparación con la población total, aunque no indicativo de un claro efecto perjudicial. La SG por estado de hepatitis fue en general coherente con el efecto del tratamiento registrado en la población global.

KEYNOTE-966 y TOPAZ-1 son similares en muchos aspectos, pero hay varias diferencias. Una diferencia es la duración de la gemcitabina. En TOPAZ-1, la gemcitabina se limitó a ocho ciclos, mientras que en KEYNOTE-966, gemcitabina podría administrarse hasta que la enfermedad progrese o la toxicidad sea intolerable, sin límite de ciclos. En general, el 43% de los participantes en el grupo de pembrolizumab y el 39% de los participantes en el grupo placebo recibieron nueve o más ciclos de gemcitabina, incluido el 32% en el grupo de pembrolizumab y el 27% en el grupo de placebo que recibió 12 o más ciclos.

Las diferentes duraciones del uso de gemcitabina en KEYNOTE-966 y TOPAZ-1 reflejan heterogeneidad de la práctica clínica y proporcionan datos complementarios que se adaptan a los diferentes estándares de atención en todo el mundo.

Los resultados de KEYNOTE-966 así como los TOPAZ-1 muestran un beneficio en supervivencia global modesto con pembrolizumab o durvalumab en combinación con gemcitabina/cisplatino en comparación con el tratamiento de referencia actual (gemcitabina/cisplatino) en primera línea del CVB irresecable o metastásico.

Por otro lado en KEYNOTE-966 se estratificó la aleatorización por región geográfica, mientras que TOPAZ-1 no lo hizo observándose beneficio con la adición de pembrolizumab tanto en la población asiática como no asiática, población poco representada en el estudio TOPAZ-1

En KEYNOTE-966, las curvas se separaron a favor del grupo de pembrolizumab en el mes 2 aproximadamente tras la aleatorización y mantuvieron una separación relativamente constante a lo largo del tiempo. En TOPAZ-1, las curvas para la SG se separaron aproximadamente a los seis meses de tratamiento, después de lo cual hubo una separación clara y sostenida de las curvas a favor del brazo de durvalumab y GemCis. Esto está respaldado por las diferencias en las tasas de SG entre los brazos de tratamiento a los 12, 18 y 24 meses (54,3% vs 47,1%, 34,8% vs 24,1%, 23,6% vs 11,5%).

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (27) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable, como es el caso con durvalumab que a pesar de que no alcanza HR≤ 0,65 o ganancia de ≥ 3 meses en supervivencia global se le ha dado una puntuación de 4.

Con los resultados de ensayo KEYNOTE-966 que compara pembrolizumab en combinación con quimioterapia (pembrolizumab+Gem/Cis) con la quimioterapia (placebo+Gem/Cis) en pacientes con cáncer de vías biliares irresecable o metastásico, utilizando el formulario 2a para terapias que probablemente no sean curativas y con SG como variable principal de eficacia, se obtiene una puntuación de "1" (28) que se corresponde con una magnitud de bajo beneficio clínico ya que no cumple los criterios de HR ≤ 0,65 o ganancia de ≥ 3 meses en SG.

Con los resultados de ensayo TOPAZ-1 que compara durvalumab en combinación con quimioterapia (durvalumab+Gem/Cis) con la quimioterapia (placebo+Gem/Cis) en pacientes con cáncer de vías biliares irresecable o metastásico, utilizando el formulario 2a para terapias que probablemente no sean curativas y con SG como variable principal de eficacia, se obtiene una puntuación de "4" sobre 5(29) en la ESMO Magnitude of Clinical Benefit Grading Scale (ESMO-MCBS)que se corresponde con una magnitud sustancial de beneficio clínico. Esta puntuación está basada en el hecho que la combinación alcanza una supervivencia a los 2 años ≥ al 10% (14,5%), a pesar de que no cumple el criterio de HR≤ 0,65 o ganancia de ≥ 3 meses en supervivencia global. La supervivencia a los 2 años estimada con pembrolizumab en el estudio KEYNOTE -966 es del 7% (<10%), por lo que, al no cumplir tampoco el resto de criterios, se le otorga una puntuación de 1.

En los pacientes con CVB se suelen realizar procedimientos invasivos para el drenaje biliar, lo que generalmente implica una mayor incidencia de colangitis e infecciones del tracto biliar. En KEYNOTE-966 se notificaron casos de colangitis en ambos grupos de tratamiento (11,2% [n=59] de los participantes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 10,3% [n=55] de los participantes en el grupo de placebo más quimioterapia). Los pacientes con endoprótesis y drenajes biliares (n=74) presentaron un mayor riesgo de colangitis e infecciones del tracto biliar en KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] de los participantes en el brazo de pembrolizumab más quimioterapia frente al 29,3% [n=12] de los participantes en el brazo de placebo más quimioterapia). Los pacientes con CVB (especialmente aquellos con endoprótesis biliares) deben ser estrechamente vigilados para detectar la aparición de colangitis o infecciones del tracto biliar antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, con regularidad.

Respecto al perfil de seguridad en la FT (Ficha Técnica) se incluye una advertencia para el uso de pembrolizumab en la población de edad avanzada, en particular en combinación con quimioterapia, como consideración general, que también se aplica al contexto clínico actual.

Por lo tanto, pembrolizumab en combinación con cisplatino y gemcitabina para el tratamiento de primera línea del carcinoma de vías biliares localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos en el estudio KEYNOTE-966 en

general es coherente con los perfiles de seguridad establecidos de la monoterapia con pembrolizumab, la combinación de quimioterapia y la enfermedad subyacente. No se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Optimizar el tratamiento de primera línea es un objetivo en estos pacientes, ya que después de la progresión, sólo del 15-35% de los pacientes pueden recibir tratamiento de segunda línea (3).

Conclusión

El carcinoma de vías biliares (CVB) comprende un grupo heterogéneo de tumores malignos que afectan al árbol biliar y que se distinguen en función de la localización anatómica (vesícula biliar, intrahepático, perihiliar y distal/periampular). Dada la escasa frecuencia de estos tumores, los diferentes subtipos se suelen agrupar, aunque presentan una epidemiología, factores de riesgo, presentación clínica, características moleculares y pronóstico diferentes (30).

La quimioterapia ha sido durante mucho tiempo el tratamiento de primera línea del CVB avanzado, y la combinación de cisplatino y gemcitabina es la terapia más comúnmente adoptada en la fase avanzada del cáncer. El 16 de diciembre de 2022, durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino fue aprobado para el tratamiento del CVB sobre la base de una modesta ventaja de supervivencia en comparación con la quimioterapia sola, como se observó en el estudio TOPAZ-1). Esta combinación se recomienda como tratamiento de primera línea del CVB avanzado (3). Sin embargo, el pronóstico sigue siendo extremadamente malo, con una mediana de SG ligeramente superior a a 1 año en los pacientes (12), lo que convierte al CVB en una enfermedad con una importante necesidad médica no cubierta.

Pembrolizumab, en combinación con gemcitabina y cisplatino, mostró incremento en comparación con placebo y la combinación de quimioterapia en la variable principal SG (HR=0,83; IC del 95%: 0,72, 0,95; p=0,0034). El beneficio en la mediana de supervivencia de 1,8 meses (12,7 frente a 10,9) fue estadísticamente significativo.

La SLP no alcanzó significación estadística según el nivel de significancia preespecificado , ni en el resultado final de SLP en el análisis intermedio ni en el análisis final post-hoc (HR= 0,87; IC 95%: 0,76, 0,99; p=0,0171, el resultado no cumplió con el nivel de significancia unilateral preespecificado de 0,0125).

Respecto a la seguridad, pembrolizumab ha mostrado una mayor proporción de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grados 3 a 5 y graves. No se han encontrado diferencias en la variable exploratoria de calidad de vida

Teniendo en cuenta los datos disponibles, pembrolizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino en pacientes con CVB irresecable o metastásico sería una opción de tratamiento a considerar en primera línea frente a la quimioterapia con gemcitabina y cisplatino cuando no está contraindicada la inmunoterapia, considerando el perfil de seguridad y las comorbilidades de los pacientes, que ha demostrado superioridad en SG frente a quimioterapia, a pesar de que el beneficio es modesto.

Debido a que no existen comparaciones directas entre durvalumab y pembrolizumab, no se puede establecer la superioridad o inferioridad entre ellos. Por ello, pembrolizumab es una opción terapéutica.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

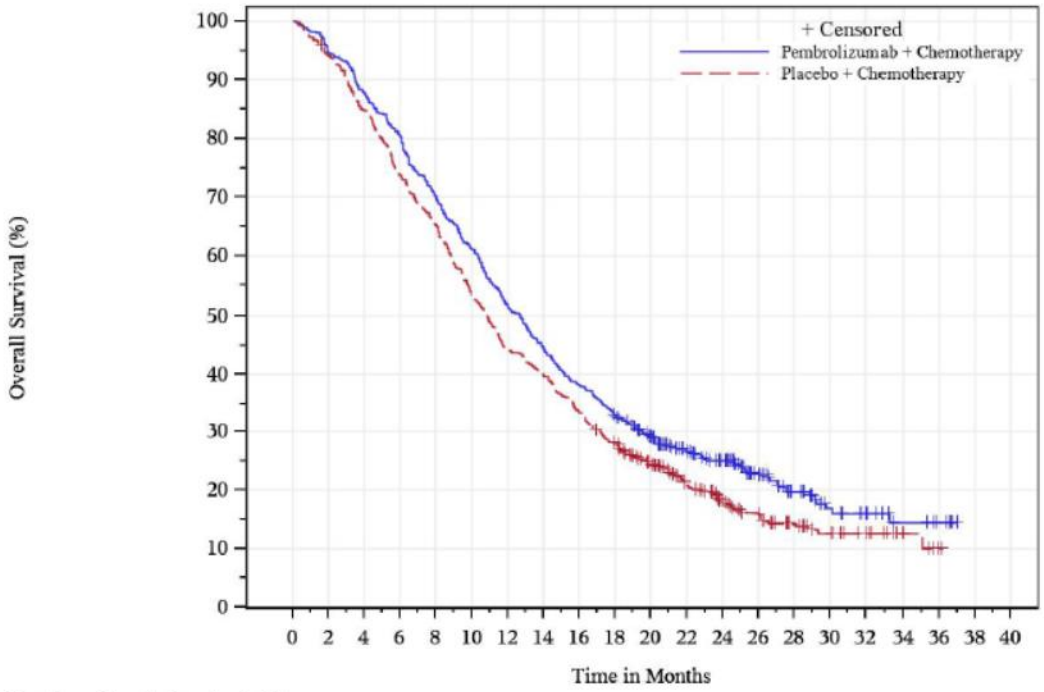
Elena Diago Sempere. Farmacología Clínica en Hospital Universitario La Paz.

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 de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Asociación española de gastroenterología (AEG), Sociedad Española de patología digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC).

Anexo

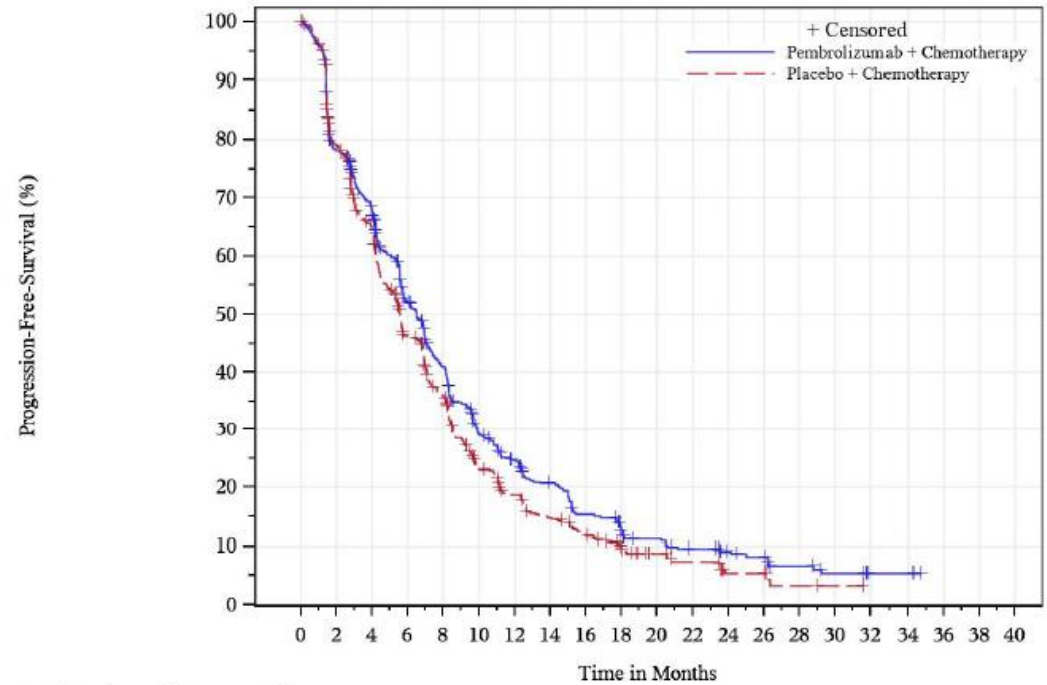
Figura 1. Kaplan-Meier de Estimaciones de Supervivencia Global (OS) en población ITT



Number of participants at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
Placebo + Chemotherapy	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

Figura 2. Kaplan-Meier de Estimaciones de Supervivencia Libre de Progresión(SLP) en el análisis final



Number of participants at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	533	403	337	245	187	126	99	77	56	41	34	27	20	17	11	7	3	3	0	0	0

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Pembrolizumab + cisplatino + gemcitabina	Durvalumab + cisplatino + gemcitabina	Cisplatino + gemcitabina
Presentación	Solución para perfusión	Solución para perfusión	Solución para perfusión
Posología	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas administrados + QT hasta 8 ciclos y posteriormente pembrolizumab ± gemicitabina hasta progresión o un máximo de 35 ciclos	1500 mg/3 semanas + QT hasta 8 ciclos y posteriormente 1500 mg/4 semanas en monoterapia hasta progresión	Gemcitabina (1000 mg/m2) y cisplatino (25 mg/m2) días 1, 8 cada 21 días
Indicación aprobada en FT o no	SI	SI	SI
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Anemia, neutropenia, trombocitopenia, disminución del apetito,hipopotasemia,insomnio, cefalea, neuropatía periférica,disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, alopecia, prurito, artralgia, fatiga, astenia, aspartato aminotransferasa elevada o alanina aminotransferasa elevada **Frecuentes:** Neumonía, neutropenia febril, leucopenia, linfopenia,reacciones infusionales, tiroiditis, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, disgeusia, mareo, ojo seco, arritmia,hipertensión, neumonitis, colitis, gastritis, hepatitis, dermatitis, eczema, eritema, miositis, insuficiencia renal aguda, edema, hipercalcemia, elevación de bilirrubina, fosfatasa alcalina y creatitina en sangre	**Frecuentes:** Neutropenia, anemia , trombocitopenia , leucopenia , fatiga , neutropenia febril, aspartato aminotransferasa elevada o alanina aminotransferasa elevada, neumonía, Neuropatía periférica, Insuficiencia suprarrenal, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo, Estomatitis, Mialgia, Artralgia	**Muy frecuentes:** **Leucopenia, trombocitopenia, anemia,disnea, vómitos, náuseas, elevación de transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina, erupción cutánea, alopecia, hematuria, proteinuria, síndrome pseudogripal, edema, edema periférico** **Frecuentes:** **Neutropenia febril, infecciones, anorexia, cefalea, insomnio, somnolencia, tos, rinitis, diarrea, estomatitis, estreñimiento, aumento de bilirrubina, prurito, sudoración, mialgia, fiebre, astenia**
Utilización de recursos	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administración intravenosa

Conveniencia**	Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años. Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia renal grave. Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática grave.	No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). No se recomienda ajuste de dosis a los pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada.	La gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que no se dispone de suficiente información procedente de ensayos clínicos que permitan recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes

Referencias

1 Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):428-444. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7.

2 Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klümpen HJ, Malka D, et al. ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Feb;34(2):127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.

3 Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2023). Clin Transl Oncol. 2021;23 (5):988–1000. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12094-021-02573-1.

4 SEOM. Pembrolizumab (Keytruda®) en tumores sólidos, irresecable o metastásico. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_pembrolizum_ab.pdf

5 Informe SEOM de evaluación de fármacos: durvalumab (Imfinzi®) en primea línea para tumores de la vía biliar metastásicos. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_durvalumab_via_biliar.pdf

6 Sociedad Española de oncología médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. Disponible en: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf

7 Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. Hepatology. 2001 Jun;33(6):1353-7. doi: 10.1053/jhep.2001.25087.

8 Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver Int. 2019;39(Suppl 1):19-31. doi: 10.1111/liv.14095..

9 Macarulla T. Cáncer de vía biliar. 09/01/2023. Sociedad Española de Oncología médica (SEOM). Disponible en: https://seom.org/info-sobre-el-cancer/viabiliar. Consultado enero 2023.

10 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.

11 Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 2019;37: 1015-1027

12 Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362(14):1273-81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.

13 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;22(5):690-701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.

14 Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf

15 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-0138-epar-assessment-report-variation_en.pdf

16 Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al.: Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 401 (10391): 1853-1865, 2023

17 Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 2019;37: 1015-1027

18 Lamarca A, Hubner R, David Ryder W, Valle J. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2014;25(12):2328–2338. doi:10.1093/annonc/mdu162.

19 Hunter LA, Soares HP. Quality of Life and Symptom Management in Advanced Biliary Tract Cancers. Cancers (Basel). 2021 Oct 11;13(20):5074. doi: 10.3390/cancers13205074.

20 Nagino M, Hirano S, Yoshitomi H, Aoki T, Uesaka K, Unno M, et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2021 Jan;28(1):26-54. doi: 10.1002/jhbp.870.

21 Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol. 1996;7(6):593-600.

22 Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. J Clin Oncol. 2010;28(30):4581-4586

23 Healey MJ, Seal B, Princic N, Black D, Malangone-Monaco E, Azad NS, Smoot RL. Real-World Analysis of Treatment Patterns, Healthcare Utilization, Costs, and Mortality Among People with Biliary Tract Cancers in the USA. Adv Ther. 2022 Dec;39(12):5530-5545. doi: 10.1007/s12325-022-02342-8.

24 Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evidence. 2022;1(8).

25 Rizzo A, Brandi G. First-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer ten years after the ABC-02 trial: "And Yet It Moves!" Cancer Treat Res Commun. 2021;27:100335. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100335.

26 EPAR Imfinzi® (durvalumab) Procedimiento N°. EMEA/H/C/004771/II/0046. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-4771-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf(Fecha publicación 02/05/2023).

27 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. 2017;28(11):2901-2905.

28 ESMO MCBS scorecards. Disponible en https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-408-1 (acceso Febrero 2024)

29 ESMO MCBS scorecards. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-350-1 (acceso Febrero 2024).

30 Manne, A., Woods, E., Tsung, A. and Mittra, A. (2021) 'Biliary tract cancers: treatment updates and future directions in the era of precision medicine and immuno-oncology', Frontiers in Oncology, 11, pp. 1-16. doi: 10.3389/fonc.2021.768009.