

1. **TÍTULO:** Indicación de Pembrolizumab (Keytruda®) en pacientes con cáncer de la vía biliar localmente avanzado irresecable o metastásico en combinación con cisplatino y gemcitabina.
2. **RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**
 - a. Nombre del fármaco: Pembrolizumab (Keytruda®)
 - b. Indicación: Primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de la vía biliar (CVB) localmente avanzado (LA) irresecable o metastásico con cisplatino y gemcitabina en base a los resultados del estudio KEYNOTE-966 (1).
 - c. Dosificación: la dosis recomendada de pembrolizumab es 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas (máximo 35 ciclos), en combinación con gemcitabina (1000 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 8 cada 3 semanas; sin duración máxima) y cisplatino (25 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 8 cada 3 semanas; máximo 8 ciclos), esquema gem/cis (1).
 - d. No existe en la actualidad biomarcador predictivo de respuesta a pembrolizumab para la selección de pacientes con CVB LA irresecable o metastásico.
 - e. Aprobaciones: el 9 de noviembre de 2023 el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la agencia europea del medicamento (EMA) adoptó un dictamen positivo, recomendando la concesión de una autorización de comercialización para el medicamento KEYTRUDA®, en combinación con gem/cis para el tratamiento de primera línea de adultos con CVB LA irresecable o metastásico (2). Con fecha 18 de diciembre de 2023, pembrolizumab en combinación con gem/cis ha sido aprobado en esta indicación en la Comunidad Europea (3).
 - f. Esta combinación fue aprobada previamente por la agenda americana del medicamento el 31 e octubre de 2023, para la misma indicación que en Europa (4).
 - g. Pembrolizumab en combinación con GemCis ha recibido una clasificación en la ESMO Magnitude of Clinical Benefit Grading Scale (ESMO MCBS) de 1. Esta puntuación está basada en el hecho que el HR de supervivencia global es > 0.70 (HR 0.82 (0.72-0.95) a pesar de tener una magnitud de beneficio para supervivencia global > 1.5 (1.8 meses) (5).

1. **FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME** Febrero de 2024

2. **INTRODUCCIÓN**

Con el nombre de CVB se incluye el cáncer de vesícula biliar, el colangiocarcinoma (CCA) y el cáncer de ampolla de Vater. El CCA es uno de los tumores malignos más comunes del tracto biliar y según la localización se clasifica en tres subtipos: CCA intrahepático, CCA hiliar y CCA extrahepático (6).

En occidente el CVB es un tumor raro, que representa aproximadamente el 3% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales y <1% de todos los cánceres en general (7). Como tal, CVB se considera una enfermedad huérfana en el Reino Unido, Europa, EE. UU. y Asia, con opciones terapéuticas limitadas. La incidencia en Europa es de 3 casos por 100.000 habitantes.

Según el informe de SEOM 2024, en España se esperan 2358 nuevos casos afectos de cáncer de vesícula biliar en el año 2023 y 6856 nuevos casos de cáncer de hígado, siendo el CCA intrahepático un 10% de los tumores primarios de hígado (8).

El CCA intrahepático es el segundo tumor más común de cáncer de hígado primario después del carcinoma hepatocelular. Su incidencia y mortalidad está aumentando en todo el mundo (6).

Generalmente el CVB se presenta con síntomas inespecíficos, y ello hace que el diagnóstico sea difícil en fases iniciales, diagnosticándose la mayoría de los casos en una fase avanzada (6).

Los CVB se caracterizan por su heterogeneidad clínica, patológica y molecular, mostrando una moderada respuesta a la quimioterapia y un pronóstico pobre con supervivencias menores al año en los pacientes metastásicos.

Sólo aquellos pacientes con enfermedad resecable (alrededor del 20% de los casos) pueden tener la opción quirúrgica curativa. El tratamiento adyuvante con capecitabina es el estándar tras la cirugía. La tasa de recurrencia es alta, con una mediana de supervivencia a los 5 años menor al 50% en esta población (9-10).

El tratamiento estándar para los pacientes afectos de un TVB localmente avanzado o metastásico desde 2010 es la quimioterapia con gemcitabina (1000 mg/m²) y cisplatino (25 mg/m²) días 1, 8 cada 21 días (gem/cis). Este régimen fue establecido tras los resultados del estudio ABC-02 (11), que incluía pacientes con CVB avanzado, los cuales eran randomizados a GemCis o gemcitabina sola durante 6 ciclos. Se observó una mayor supervivencia global (SG): 11,7 vs 8,1 meses (HR, 0,64; IC 95%, 0,52-0,80; p<0,001), una mayor supervivencia libre de progresión (SLP): 8,0 vs 5,0 meses (HR 0,63, p<0,001) y un aumento en la tasa de control de la enfermedad (TCE): 81,4% en el grupo de la combinación frente al 71,8% en el grupo de gemcitabina (p=0,049).

En 2023 se han publicado los resultados del estudio fase III TOPAZ-1 (12) que demuestran un aumento significativo de la SG de 12,1m vs 11,5m. HR: 0,80, IC del 95%: 0,66–0,97; p= 0,021) así como de la tasa de respuestas(TR) y la SLP, con la adición de durvalumab frente a placebo al tratamiento estándar de gem/cis. Durvalumab es un anticuerpo IgG1 κ humano monoclonal completamente humano dirigido contra el ligando 1 de la muerte celular programada 1 (PD L1; homólogo B7; B7H1). Las guías ESMO 2023 en CVB ya recogen esta combinación como el nuevo estándar de tratamiento en primera línea de CVB irreseccable o metastásico (13).

En segunda línea, el estudio ABC-06 demostró un modesto beneficio en SG cuando los pacientes afectos de un CVB se trataban con FOLFOX frente al mejor tratamiento de soporte, con una mediana de SG de 6.2 m en el brazo de FOLFOX frente a 5.3 m en el brazo control (HR 0.69 (IC 95% 0.50-0.97), p 0.031) (14).

En los últimos años se ha descrito que el CVB es un tumor rico en alteraciones moleculares, como IDH1, FGFR2, BRAF, HER-2 y MSI), potenciales dianas terapéuticas, para las que se están desarrollando nuevos fármacos, a destacar los inhibidores del gen IDH1 para los CVB con mutaciones en IDH1 y los inhibidores de

FGFR para los pacientes con fusiones en FGFR2 (15). Estos fármacos han demostrado su eficacia tras el tratamiento estándar con quimioterapia (GemCis). Actualmente tenemos disponibles pemigatinib para el tratamiento de adultos con CCA localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico (16) e ivosidenib para pacientes adultos con CCA localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico (17). Podemos concluir que las opciones terapéuticas actuales en España para los CVB avanzados son pobres, siendo la primera opción de tratamiento la quimioterapia basada en gem/cis asociada a durvalumab, con una mediana de supervivencia de 12.8 meses.

3. EFICACIA

La eficacia de pembrolizumab en este escenario ha sido evaluada en el estudio KEYNOTE-966, ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, en el que se incluyeron 1.069 pacientes con CVB localmente avanzado irreseccable o metastásico sin terapia sistémica previa para su enfermedad avanzada.

Se incluyeron pacientes con ECOG PS 0-1, confirmación histológica de CCA extrahepático (incluido el carcinoma hepatocelular mixto y CCA), CVB o CCA intrahepático localmente avanzado irreseccable o metastásico, independientemente de la expresión de PD-L1. Debían tener niveles de bilirrubina sérica $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ y cualquier obstrucción biliar clínicamente significativa debía estar resuelta antes de la aleatorización. Los pacientes con antecedentes o en curso de infección por el virus de la hepatitis C eran elegibles si la función hepática permanecía estable en los 3 meses previos y las personas con hepatitis B controlada eran elegibles, si iniciaban terapia antiviral al menos 4 semanas antes de comenzar el estudio y su carga era inferior a 100 UI/mL.

La aleatorización se estratificó por región geográfica (Asia frente resto del mundo), localmente avanzado frente a metastásico y lugar de origen (vesícula biliar, CCA intrahepático o extrahepático). Se randomizaron 1:1 a recibir pembrolizumab 200 mg ó placebo el día 1 hasta un máximo de 35 semanas, más gemcitabina 1.000 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² los días 1 y 8, cada 3 semanas. Para el cisplatino, el tratamiento podía administrarse un máximo de 8 ciclos y para la gemcitabina, el tratamiento podía continuarse más allá de 8 ciclos.

La medida de eficacia primaria fue la SG en la población por intención de tratar (ITT), y las medidas de eficacia secundarias fueron la SLP, la tasa de respuestas objetivas (TRO) y la duración de la respuesta, evaluadas por un comité independiente utilizando criterios RECIST 1.1. Como objetivos exploratorios terciarios se incluyeron cuestionarios de calidad de vida y los resultados reportados por los pacientes (PRO). Se planificaron dos análisis intermedios (AI) además del AF para este estudio, los análisis de eficacia de esta comunicación se basan en el AF.

Entre octubre de 2019 y junio de 2021, se incluyeron 1069 pacientes aleatorizados a pembrolizumab y quimioterapia (n=533) o placebo y quimioterapia (n=536). 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 0 y 54% ECOG PS 1; 31% de los pacientes tenían antecedentes de infección por hepatitis

B, y 3% antecedentes de infección por hepatitis C, 88% tenía enfermedad metastásica en el momento de la inclusión, y 59% tenían tumores de origen intrahepático (2% de los participantes en el grupo de pembrolizumab y 1% del grupo de placebo tenía carcinoma hepatocelular mixto y CCA)

La mediana de seguimiento del estudio en el análisis final (AF) fue de 25.6 meses (IQR 21.7-30.4). Se observó una mejora estadísticamente significativa de la SG para los pacientes asignados a pembrolizumab y quimioterapia, con una mediana de SG de 12.7 meses (95% CI 11.5-13.6) en el grupo de pembrolizumab y de 10.9 meses (9.9-11.6) en el grupo de placebo (**Figura 1**). Las tasas estimadas de SG a los 12 meses fueron del 52 % (IC del 95 %: 47–56) en el grupo de pembrolizumab y del 44 % (40–48) en el grupo de placebo; Las tasas estimadas de SG a los 24 meses fueron del 25 % (IC del 95 %: 21-29) en el grupo de pembrolizumab y del 18 % (IC del 95%: 15-22) en el grupo de placebo (**figura 2**). Se cumplió el límite de eficacia para un beneficio de SG estadísticamente significativo para el grupo de pembrolizumab (HR 0,83 [IC del 95%: 0,72-0,95]; p=0,0034).

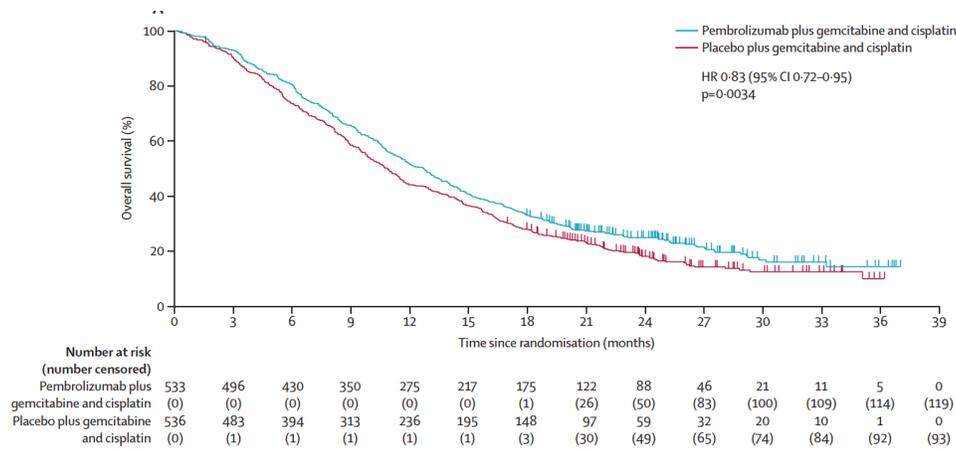


Figura 1. Supervivencia global del estudio (ITT)

	Pembrolizumab + Chemotherapy (N=533) % (95% CI) ^a	Placebo + Chemotherapy (N=536) % (95% CI) ^a
Summary of Overall Survival rate at time point		
6 months	80.7 (77.1, 83.8)	73.7 (69.7, 77.2)
12 months	51.6 (47.3, 55.7)	44.1 (39.9, 48.3)
18 months	33.0 (29.1, 37.0)	28.0 (24.3, 31.9)
24 months	24.9 (21.2, 28.8)	18.1 (14.8, 21.7)

^aFrom product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
Database Cutoff Date: 15DEC2022.

Figura 2. Analisis de SG a lo largo del tiempo.

Para evaluar la consistencia del efecto del tratamiento, el protocolo preespecificó análisis descriptivos de subgrupos sobre la base de los factores de estratificación de: región geográfica, estadio de la enfermedad y características clínicas de edad, sexo, ECOG estado funcional, tabaquismo, uso de antibióticos dentro de 1 mes del inicio del estudio, stent biliar o drenaje, quimioterapia previa, terapia fotodinámica previa, radioterapia previa, estado de la inestabilidad de los microsatélites. La eficacia según el estado de PD-L1 (CPS ≥ 1 versus < 1 , y el punto de corte adicional ≥ 10) no se especificó previamente, sino que se incluyó en los resultados exploratorios. El análisis descriptivo de subgrupos mostró beneficio para el grupo de pembrolizumab en la mayoría de subgrupos

preespecificados, incluidos aquellos con una puntuación positiva combinada de PD-L1 inferior a 1 y > 10 (Figura 3, 4 y 5).

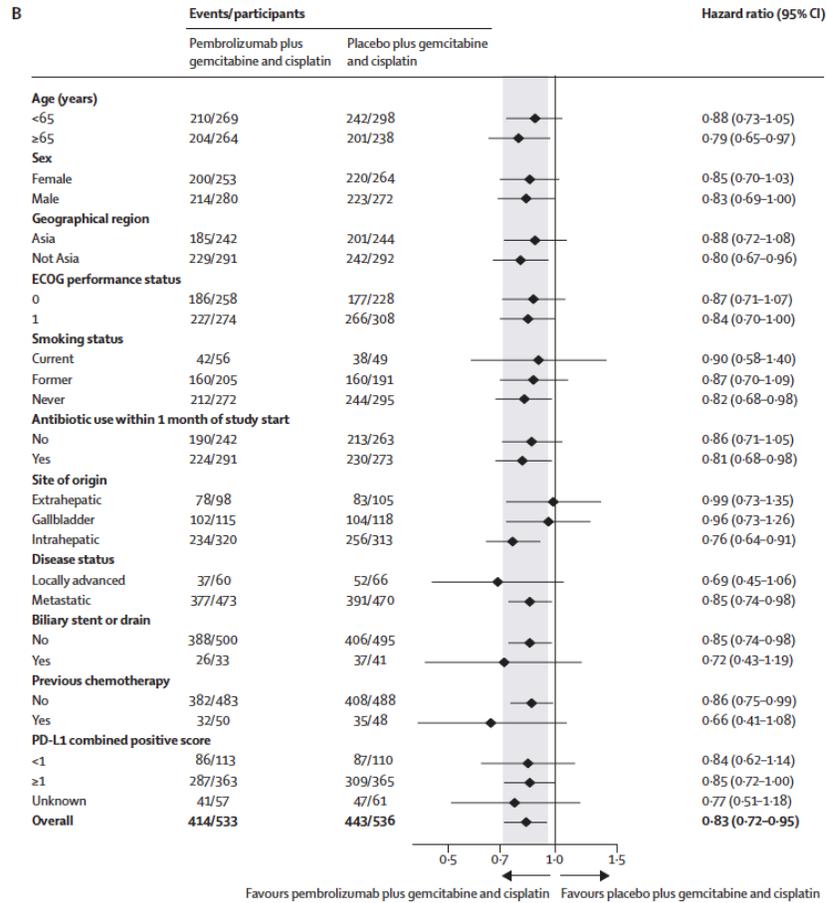


Figura 3. Analisis de SG por subgrupos

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/100 Person-months	Median OS ^a (months) (95% CI)
Pembrolizumab + Chemotherapy	203	162 (79.8)	2678.7	6.0	11.0 (10.2, 12.8)
Placebo + Chemotherapy	186	160 (86.0)	2261.5	7.1	10.3 (8.7, 11.4)
Pairwise Comparisons				Hazard Ratio^b (95% CI)^b	
Pembrolizumab + Chemotherapy vs. Placebo + Chemotherapy				0.84 (0.68, 1.05)	

^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.
 Database Cutoff Date: 15DEC2022.

Source: [P966V01MK3475: adam-ads; adtte]

Figura 4. Mediana de SG en al población PD-L1 > 10

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/ 100 Person-months	Median OS ^a (months) (95% CI)
Pembrolizumab + Chemotherapy	269	210 (78.1)	3741.2	5.6	12.8 (11.6, 14.1)
Placebo + Chemotherapy	298	242 (81.2)	3853.0	6.3	10.9 (9.7, 12.0)
Pairwise Comparisons			Hazard Ratio ^b (95% CI) ^b		p-Value
Pembrolizumab + Chemotherapy vs. Placebo + Chemotherapy			0.88 (0.73, 1.05)		0.0790 ^c

^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.
^c One-sided p-value based on log-rank test.
Database Cutoff Date: 15DEC2022.

Source: [P966V01MK3475: adam-adst; adtte]

Figura 5. Mediana de SG en al población PD-L1 ≥1

Un análisis de subgrupos de participantes con antecedentes de infección por VHB (n= 329) mostró un cociente de riesgos instantáneos de 0,86 (IC del 95%: 0,67 a 1,09) para la SG, favoreciendo al grupo de pembrolizumab más quimioterapia. Del mismo modo, los participantes sin antecedentes de infección por VHB (n= 732) mostraron un cociente de riesgos instantáneos de 0,83 (IC del 95%: 0,70 a 0,97) para la SG, favoreciendo también al grupo de pembrolizumab más quimioterapia.

Respecto a la SLP no se observaron diferencias significativas, con una mediana de SLP de 6,5 meses (IC del 95%: 5,7-6,9) en el grupo de pembrolizumab y de 5,6 meses (5,1-6,6) en el grupo de placebo. La SLP estimada a los 6 meses fue del 52 % (IC del 95 %: 48–57) en el grupo de pembrolizumab y del 46 % (42–50) en el grupo de placebo; La SLP estimada a los 12 meses fue del 25 % (21-30) en el grupo de pembrolizumab y del 20 % (16-24) en el grupo de placebo. No se cumplió el límite de eficacia para un beneficio estadísticamente significativo de SLP para el grupo de pembrolizumab (HR 0,86 [IC del 95%: 0,75-1,00]; p = 0,023).

En el primer análisis intermedio, 29% de los pacientes en ambos grupos tuvieron una respuesta completa o parcial (IC del 95%: 25 a 33) sin observarse un beneficio estadísticamente significativo de la TRO para el grupo de pembrolizumab (diferencia de tratamiento 0,2 puntos porcentuales (IC del 95%: -5,2 a 5,6; p = 0,47), tampoco se observaron diferencias en el AF. La mediana de duración de la respuesta fue de 9,7 meses (IC del 95%: 6,9 a 12,2) en el grupo de pembrolizumab y de 6,9 meses (5,7 a 8,2) en el grupo de placebo, con una respuesta mantenida a los 24 meses del 18 % (IC del 95 %: 11–26) en el grupo de pembrolizumab y del 6 % (2–13) en el de placebo.

Para evaluar la calidad de vida de los pacientes incluidos en este estudio, se recogieron los resultados reportados por paciente (PRO): Desde el inicio hasta la semana 18, los criterios de valoración exploratorios preespecificados de PRO utilizando el EORTC QLQ-C30 (estado de salud global [GHS]/calidad de vida [CV], funcionamiento físico, función funcional), EORTC QLQ-BIL21 (puntuaciones de dolor e ictericia) y EQ-5D-5L EVA 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 agregó pembrolizumab a la quimioterapia.

4. SEGURIDAD

En la población tratada en el AF, se produjeron eventos adversos (EAs) de cualquier causa en el 99% de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en 532 (<100%) de los 534 participantes del grupo de placebo. Se describió toxicidad grado 3-4 en el 79% de los

pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 75% de los del grupo de placebo. Los EAs condujeron a la muerte en 31 (6%) participantes en el grupo de pembrolizumab y en 49 (9%) participantes en el grupo de placebo. Los EAs condujeron a la interrupción de uno o más fármacos del estudio en 138 (26%) participantes en el grupo de pembrolizumab y en 122 (23%) participantes en el grupo de placebo; La interrupción de todos los fármacos del estudio se produjo en 35 (7%) participantes en el grupo de pembrolizumab y en 39 (7%) en el grupo de placebo. Los EAs que ocurrieron en el 15% o más de los participantes en cualquiera de los grupos se resumen en la tabla 1. No se observaron casos de hepatitis asociada al virus de la hepatitis B.

Los EAs relacionados con el tratamiento que ocurrieron en el 50 % o más de los participantes en cualquiera de los grupos de tratamiento fueron disminución del recuento de neutrófilos (321 [61 %] participantes en el grupo de pembrolizumab y 320 [60%] participantes en el grupo placebo) y anemia (278 [53%] y 269 [50%] participantes). Se produjeron EAs y reacciones a la infusión potencialmente mediadas por el sistema inmunitario en el 22% de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 13% de los del grupo de placebo, (G3-4 7% y 4% respectivamente). El único EA potencialmente mediado por el sistema inmunitario que condujo a la muerte fue la neumonitis, que se presentó en un participante (<1 %) en el grupo de pembrolizumab. El 9% de los participantes en el grupo de pembrolizumab y el 5% en el grupo de placebo recibieron corticosteroides sistémicos para controlar los EAs mediados por el sistema inmunitario y las reacciones a la perfusión. Los EAs potencialmente mediados por el sistema inmunitario que ocurrieron en el 5 % o más de los participantes en cualquiera de los grupos fueron hipotiroidismo (9 % vs 3 %) y neumonitis (5 % vs 2 %).

	Pembrolizumab plus gemcitabine and cisplatin group (n=529)				Placebo plus gemcitabine and cisplatin group (n=534)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any event	73 (14%)	287 (54%)	133 (25%)	31 (6%)	83 (16%)	270 (51%)	130 (24%)	49 (9%)
Decreased neutrophil count	73 (14%)	167 (32%)	90 (17%)	0	74 (14%)	171 (32%)	82 (15%)	0
Anaemia	171 (32%)	150 (28%)	2 (<1%)	0	159 (30%)	150 (28%)	4 (1%)	0
Nausea	221 (42%)	12 (2%)	0	0	234 (44%)	12 (2%)	0	0
Decreased platelet count	117 (22%)	64 (12%)	30 (6%)	0	105 (20%)	67 (13%)	40 (7%)	0
Fatigue	161 (30%)	25 (5%)	1 (<1%)	0	150 (28%)	22 (4%)	0	0
Constipation	184 (35%)	2 (<1%)	0	0	187 (35%)	3 (1%)	0	0
Decreased appetite	137 (26%)	6 (1%)	1 (<1%)	0	140 (26%)	15 (3%)	0	0
Decreased white blood cell count	80 (15%)	57 (11%)	4 (1%)	0	80 (15%)	44 (8%)	3 (1%)	0
Pyrexia	127 (24%)	12 (2%)	0	0	99 (19%)	5 (1%)	0	0
Vomiting	108 (20%)	14 (3%)	0	0	121 (23%)	7 (1%)	0	0
Diarrhoea	92 (17%)	11 (2%)	0	0	87 (16%)	10 (2%)	0	1 (<1%)
Abdominal pain	82 (16%)	10 (2%)	0	0	103 (19%)	19 (4%)	0	0
Rash	87 (16%)	3 (1%)	0	0	47 (9%)	2 (<1%)	0	0
Increased aspartate aminotransferase	72 (14%)	16 (3%)	0	0	77 (14%)	19 (4%)	2 (<1%)	0
Increased alanine aminotransferase	75 (14%)	12 (2%)	0	0	99 (19%)	14 (3%)	0	0
Hypomagnesaemia	74 (14%)	5 (1%)	0	0	73 (14%)	5 (1%)	1 (<1%)	0
Pruritus	77 (15%)	0	0	0	51 (10%)	0	0	0
Asthenia	64 (12%)	10 (2%)	1 (<1%)	0	76 (14%)	19 (4%)	0	0
Peripheral oedema	73 (14%)	0	0	0	78 (15%)	7 (1%)	0	0

Data are n (%).

Tabla 1: EA de cualquier causa que en el ≥15% de los participantes en cualquiera de los grupos de tratamiento.

5. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Pembrolizumab en asociación con quimioterapia basada en gem/cis, en primera línea de tratamiento de adultos con CVB localmente avanzado irresecable o metastásico, ha demostrado un beneficio significativo frente a la asociación con placebo en el ensayo clínico Keynote 966 con un aumento de la SG de 12.7 meses frente a 10.9 meses HR 0.83 (CI95% 0.72-0.95). La asociación de pembrolizumab a cisplatino/gemcitabina en esta indicación, cuenta con el dictamen positivo del CHMP de la EMA, estando pendiente de la decisión del EC (2). Esta combinación fue aprobada previamente por la FDA en noviembre de 2023, para la misma indicación que en Europa (3).

Este estudio ha sido categorizado por la ESMO-MCBS v1.1 con una categoría de 1 con el formulario 2a en estudios de SG en patologías con SG con el tratamiento estándar inferior a 12 meses (4) dada la HR de SG > 0.70, a pesar de tener un beneficio absoluto de SG > 1.5 meses (1.8 meses). Tampoco consigue un aumento de categoría debido a que no se observó una disminución en la toxicidad del tratamiento, una mejora de la calidad de vida en los parámetros analizados ni un aplanamiento en las curvas de supervivencia a largo plazo respecto a la rama de QT y placebo.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La adición de pembrolizumab más gem/cis mejoró significativamente, aunque de forma modesta, la SG en comparación con QT y placebo en el tratamiento de primera línea para pacientes con CVB localmente avanzado o metastásico irresecable en el estudio KEYNOTE-966. Las curvas de SG no se cruzaron, se separaron tempranamente y permanecieron separadas durante todo el seguimiento, con estimaciones de supervivencia a los 24 meses del 25 % en el grupo de pembrolizumab y del 18 % en el grupo de placebo. En general, el beneficio en SG de la adición de pembrolizumab a gem/cis fue consistente en la mayoría de los subgrupos preespecificados, incluidos los que se basan en la región geográfica y la causa de la enfermedad. Los análisis descriptivos de subgrupos deben interpretarse con precaución porque no se ajustaron por multiplicidad y el ensayo no tuvo poder estadístico para comparar los resultados en subgrupos individuales.

Hasta la fecha, KEYNOTE-966 es el segundo estudio fase III que muestra una mejora significativa de la SG en pacientes con CVB al asociar inmunoterapia. A partir del ensayo TOPAZ-1, KEYNOTE-966 valida el papel de los inhibidores de puntos de control inmunitario que se dirigen a PD-1 y PD-L1 en combinación con quimioterapia para el tratamiento del CVB avanzado. KEYNOTE-966 y TOPAZ1 son similares en muchos aspectos, pero tiene algunas diferencias. KEYNOTE-966 incluyó a más participantes ($n = 1069$ vs $n = 685$ en TOPAZ-1), incluyendo una mayor proporción de participantes fuera de Asia, con un beneficio relativo de pembrolizumab más quimioterapia en la población no asiática similar al observado en la población por ITT. Se incluyeron pacientes con hepatitis B y C, lo que proporciona una mayor confianza en el uso de la combinación de tratamiento en grupos de pacientes con estas covariables. En ambos estudios los pacientes presentaban PS 0-1 y no se utilizaron otras combinaciones de quimioterapia basadas en gemcitabina usadas en práctica clínica en pacientes no fit para cisplatino, por lo que no se pueden extrapolar los resultados de este estudio a pacientes unfit para gem/cis. La duración de la gemcitabina también difiere en ambos estudios. En TOPAZ-1, la gemcitabina se limitó a ocho ciclos, mientras que en KEYNOTE-966, se pudo administrar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. El 43 % de los

participantes en el grupo de pembrolizumab y el 39 % de los participantes en el grupo de placebo recibieron >8 ciclos de gemcitabina, incluido el 32 % en el grupo de pembrolizumab y el 27 % en el grupo de placebo que recibieron >11 ciclos. Las diferentes duraciones de gemcitabina reflejan la heterogeneidad de la práctica clínica y proporcionan datos complementarios que se adaptan a diferentes estándares de atención en todo el mundo. La forma de las curvas de SG y el tiempo de separación fueron diferentes entre los dos estudios. En KEYNOTE-966, las curvas se separaron a favor del grupo de pembrolizumab aproximadamente al mes 2 después de la aleatorización y mantuvieron una separación relativamente constante a lo largo del tiempo. En TOPAZ-1, las curvas se cruzaron y no se separaron a favor del grupo de durvalumab hasta aproximadamente el mes 6 después de la aleatorización y el beneficio relativo en el grupo de durvalumab pareció aumentar con un seguimiento más prolongado. La evaluación de la eficacia mediante la puntuación CPS, ya sea utilizando 1 o 10 como punto de corte, demostró resultados similares en los diferentes subgrupos independientemente del estado de PD-L1. Una similitud notable con TOPAZ-1 es la ausencia de una relación entre una mayor expresión de PD-L1 y mejores resultados con la quimioinmunoterapia. Esto es así a pesar del uso de diferentes ensayos y métodos de puntuación de PD-L1 en los dos estudios. La falta de relación entre la expresión de PD-L1 y los resultados con la quimioinmunoterapia se ha observado también en otros tipos de tumores.

La SLP no difirió significativamente entre ambos grupos en el primer análisis intermedio de KEYNOTE-966, que fue el AF preespecificado de la SLP. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la TRO que fue mayor en el grupo placebo que la observada en TOPAZ-121, pero similar a la observada para Gem/Cis en otros estudios recientes. Las respuestas en el grupo de pembrolizumab fueron más duraderas que las del grupo de placebo, con un 18 % de los respondedores en el grupo de pembrolizumab y un 6 % de los respondedores en el grupo de placebo estimados vivos y sin enfermedad progresiva a los 24 meses en el AF.

El perfil de toxicidad de pembrolizumab más gem/cis fue el esperado según los perfiles conocidos de los componentes individuales del tratamiento, y la incidencia de EA fue generalmente similar entre los grupos. Los EA más comunes fueron anomalías relacionadas con el hemograma, náuseas y fatiga, eventos que se sabe que están asociados con la quimioterapia.

En resumen, el estudio KEYNOTE-966 demuestra un beneficio significativo aunque modesto con la adición de pembrolizumab a gem/cis en pacientes con TVB avanzados en primera línea de tratamiento. La población del estudio es heterogénea y no se alcanza a definir un subgrupo que se beneficie más que otro de esta combinación, siendo de desear la investigación de posibles biomarcadores que caractericen mejor los pacientes que más se pueden beneficiar de esta combinación. Pese a que se trata de un estudio con una mayor proporción de pacientes no asiáticos y se incluyen pacientes con hepatitis B y C excluidos en el estudio TOPAZ, dada la magnitud de beneficio clínico de la escala de ESMO estimada, consideramos que la adición de pembrolizumab a gem/cis no supone un beneficio clínico claramente relevante frente a las alternativas disponibles.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- 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* 2023; 401:1853-1865.
- 2- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>.

- 3- [European Commission Approves Merck's KEYTRUDA® \(pembrolizumab\) Plus Chemotherapy for New First-Line Indications in Advanced HER2-Negative Gastric or GEJ Adenocarcinoma in Tumors Expressing PD-L1 \(CPS ≥1\) and Advanced Biliary Tract Cancer - Merck.comkeytruda-epar-product-information_en.pdf \(europa.eu\)](#)
- 4- <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-chemotherapy-biliary-tract-cancer>.
- 5- 2023 | European Society for Medical Oncology | ESMO - MCBS 1.1.
- 6- Banales JM, Marin J, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:557–88.
- 7- World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. Version 02/2022. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
- 8- Las cifras del cancer en España 2024. Informe SEOM. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf
- 9- Zhang XF, Beal EW, Bagante F, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. *Br J Surg* 2018;105:848-856.
- 10- Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):663-73.
- 11- Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273-81.
- 12- Oh D-Y, AR He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *N Engl J Med Evid* 2022;1(8) DOI: 10.1056/EVIDoa2200015.
- 13- Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.
- 14- Lamarca A, Palmer D, Wasan H, et al. Quality of life (QoL) and value of health (V-He) in advanced biliary cancers (ABC) treated with second-line active-symptom-control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+ FOLFOX) in the randomised phase III, multi-centre, open-label ABC-06 trial. *Ann Oncol.* 2022;33:S564-S5.
- 15- Mirallas O, López-Valbuena D, García-Illescas D, et al. Advances in the systemic treatment of therapeutic approaches in biliary tract cancer. *ESMO Open* 2022;7:100503.
- 16- Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):671-84.
- 17- Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al, [Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma \(ClarIDHy\): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.](#) *Lancet Oncol.* 2020 21(6):796-807.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Consultant or Advisory Role: Amgen, Merck, MSD, BMS, Servier, Sanofi,
Speaking: Amgenca, Merck, Servier, Pierre Fabre.

