



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## **INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI**

### **DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 034-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO PD-L1 >1% Y CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD AL MENOS A DOS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA PREVIAS, BASADAS EN FLUOROPYRIMIDINAS Y PLATINOS**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Agosto, 2019*



## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

## **REVISOR CLÍNICO**

- Teofilo Livano Yberico – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud-EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1% y con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previas, basadas en fluoropirimidinas y platinos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 034-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CG	Cáncer gástrico
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ESMO	European Society for Medical Oncology
EMA	European Medicines Agency
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MTS	Mejor terapia de soporte
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa <i>Outcome</i>
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TRO	Tasa de respuesta objetiva
UGE	Unión gastroesofágica
QT	Quimioterapia

## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
A. ANTECEDENTES .....	8
B. ASPECTOS GENERALES .....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMBROLIZUMAB .....	10
<b>III. METODOLOGÍA</b> .....	<b>11</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	11
<b>IV. RESULTADOS</b> .....	<b>12</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	13
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	13
ii. ESTUDIOS PRIMARIOS .....	15
<b>V. DISCUSIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b> .....	<b>21</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES</b> .....	<b>23</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>24</b>
<b>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO</b> .....	<b>27</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer gástrico (CG) es el quinto cáncer más frecuente en el mundo, después del de pulmón, mama, colon/recto y próstata. El subtipo histológico más común es el adenocarcinoma (~95 %). Aunque los casos en estadios localizados son curables, la mayoría de los pacientes se presentan en estadios avanzados con pobre pronóstico. Los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica pueden recibir quimioterapia con el objetivo de paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida global (SG). La quimioterapia (QT) a base de la combinación de fluoropirimidina con un platino es el régimen estándar de primera línea.
- A partir de la segunda y subsecuentes líneas de tratamiento no existe un régimen estándar y las guías consultadas recomiendan el uso de taxanos (docetaxel y paclitaxel) e irinotecán como opciones de tratamiento de rescate. La elección de alguna de ellas dependerá de los tratamientos previos. Pembrolizumab es otro agente que los médicos especialistas han propuesto, por ello el objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia respecto a los efectos de beneficio clínico y de daño del uso de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1 % y con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previas, basadas en fluoropirimidinas y platinos.
- Pembrolizumab es un anticuerpo IgG monoclonal humanizado anti-PDL1 que recientemente recibió aprobación acelerada por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) para ser usado en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE (unión gastroesofágica), metastásico y progresivo a dos o más terapias sistémicas. Sin embargo, su contraparte en Europa, la *European Medicines Agency* (EMA), no ha autorizado su uso para esa misma indicación.
- La aprobación que otorgó la FDA se basó en los resultados del único estudio de fase II y sin grupo control (Keynote 059), cuyo objetivo primario fue evaluar su actividad antitumoral, medida con la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los pacientes incluidos habían recibido al menos dos tratamientos previos, aunque los autores no los describieron y un poco más de la mitad de los pacientes tenían tumores que expresaban PD-L1.
- La FDA otorgó aprobación acelerada a pembrolizumab debido a que consideró a la TRO como un potencial desenlace subrogado que podría predecir un beneficio clínico (mejoras en la SG y calidad de vida). La justificación que dio fue que similares modestas TRO con otros agentes inmunológicos inhibidores *checkpoint* (como atezolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab) y usados en otras indicaciones de tumores sólidos, se habían traducido en beneficio clínico.
- El sustento por el que la FDA asume que existe una potencial correlación subrogado-sobrevida global, es laxo y poco riguroso. Para determinar la validez

de un subrogado es importante que sea validado por medio de análisis formales con varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en el contexto preciso, lo cual no ha sido hecho y se desconoce cuál es la correlación TRO-sobrevida global de pembrolizumab en cáncer gástrico avanzado o metastásico. Incluso, aun teniendo resultados de adecuado nivel metodológico de que existe una correlación alta de subrogado-sobrevida global, se requieren ECAs que evalúen desenlaces clínicos como la SG y calidad de vida. De hecho, como parte de la aprobación que le otorgo la FDA, el fabricante debe desarrollar ensayos para confirmar el potencial beneficio de pembrolizumab en estos pacientes.

- Además, la observación de algún valor de la TRO no implica que exista una ganancia en términos de SG. Así, por ejemplo, la observación de una modesta TRO con el uso de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea en un subgrupo del estudio Keynote 059, dio pie al desarrollo del ECA de fase III y abierto: Keynote 061, en el que se comparó pembrolizumab con quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico y progresivo a un tratamiento previo. En este estudio se observó que no existen diferencias en la SG entre pembrolizumab y paclitaxel.
- A pesar de que existen dos estudios confirmatorios de que pembrolizumab no ofrece beneficio en la SG, este medicamento sigue estando disponible para las mismas indicaciones que obtuvieron aprobación acelerada. El primer estudio (Keynote 061) fue un ECA de fase III que mostró que no existen diferencias en la SG entre pembrolizumab y paclitaxel en los casos de CG avanzado que progresaron a una primera línea de tratamiento. Posteriormente, el estudio Keynote 062 mostro que el uso de pembrolizumab como primera línea no ofrecía un beneficio en la SG en los pacientes con cáncer gástrico de la UGE avanzados. Entonces, actualmente existen dos ECA confirmatorios que muestran que pembrolizumab usado como primera y segunda línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado no ofrece una ganancia extra clínica. Si un medicamento falla en mostrar beneficio clínico en las primeras líneas de tratamiento, su relevancia como tercera línea (para la población de este dictamen) resulta incluso aún más incierto.
- En el caso de pembrolizumab como tercera línea (el cual es el caso de este dictamen), no existen estudios que hayan comparado pembrolizumab con quimioterapia o tratamiento de soporte, por lo que permanece la incertidumbre sobre si existe alguna ventaja en la SG con su uso. Hasta el momento, pembrolizumab no ha demostrado ser mejor que otra opción de quimioterapia disponible, en términos de sobrevida global o calidad de vida, en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1% y con progresión de la enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia.
- La guía de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomienda de manera fuerte el uso de varios agentes incluyendo a los taxanos e irinotecán como tratamiento de segunda y subsecuentes líneas, disponibles en la

institución, aunque la calidad de la evidencia disminuye para la tercera línea. El sustento de estas recomendaciones se basó principalmente en los resultados del ECA de fase III por Kang et al., 2012, en el que se observó que la QT de rescate con docetaxel o irinotecán incrementó la SG respecto a mejor terapia de soporte, aunque este estudio no incluyó a una proporción representativa (25%) de pacientes con requerimiento de una tercera línea de tratamiento.

- Aparte del estudio de Kang et al., 2012, existe información de baja calidad metodológica, del uso de otras opciones terapéuticas con resultados similares en la SG a los observados en el estudio Keynote 059. Varios estudios, la mayoría retrospectivos, sin grupo control, han reportado una mediana de SG entre 4 y 7 meses después del uso de quimioterapia en base a taxanos (docetaxel y paclitaxel) e irinotecán, usados como monoterapia o en combinación. Hasta que pembrolizumab no sea evaluado en comparación a un tratamiento, permanecerá incierto saber cuál es la ganancia de usar pembrolizumab en vez de los taxanos e irinotecán, disponibles en la institución.
- Respecto a los efectos de daño, una importante fracción de la población tratada (45 %) sufrieron uno o más eventos adversos serios, de los cuales el 8 % fueron fatales, como consecuencia de shock séptico, hemorragia gastrointestinal, perforación del esófago, daño renal, derrame pleural, embolismo pulmonar y trombosis de la vena porta.
- En resumen, no se han identificado estudios que hayan comparado pembrolizumab con quimioterapia o tratamiento de soporte en el tratamiento de cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1 % con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previas. Por lo que permanece la incertidumbre sobre si existe algún beneficio, en términos de desenlaces clínicos de relevancia desde la perspectiva del paciente, atribuible a pembrolizumab. Adicional a ello, se ha observado un alto porcentaje de eventos adversos serios, de los cuales el 8% resultaron en casos fatales. Por último, existen estudios, aunque de baja calidad metodológica, donde se ha reportado una mediana de SG entre 4 a 7 meses con el uso de agentes quimioterapéuticos (e.g., taxanos e irinotecán), similar a la mediana de SG encontrada con pembrolizumab en el estudio Keynote 059 (5.6 meses; IC 95% 4.3-6.9). En línea con ello, la guía ESMO 2016 recomienda de manera fuerte el uso de varios agentes incluyendo a los taxanos e irinotecán como tratamiento de segunda y subsecuentes líneas, aunque la evidencia es más sólida en los casos de segunda línea. Así, a la fecha no existen argumentos técnicos que permitan justificar el uso de pembrolizumab en la población de interés del presente documento.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab en el tratamiento de cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1 % y con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previas, basadas en fluoropirimidinas y platinos.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación del uso de pembrolizumab para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1 % con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previa. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Osbert Luis Mejía Palomino, médico oncólogo del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de la Red Asistencial del Cusco, quien a través del Comité Farmacoterapéutico y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de pembrolizumab según la siguiente pregunta PICO:

#### **Pregunta PICO formulada:**

<b>P</b>	Pacientes mayores de 18 años con adenocarcinoma gástrico avanzado politratado con sobreexpresión de PD-L1 de 90 %, ECOG 0-2 en estatus de progresión de enfermedad después de dos o más líneas de quimioterapia en base a pirimidinas y sales de platino.
<b>I</b>	Pembrolizumab
<b>C</b>	Terapia sintomática
<b>O</b>	Mejor sobrevida de progresión Mejor calidad de vida Sobrevida global mejorada

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

#### **Pregunta PICO valida con especialista:**

<b>P</b>	Pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1 % con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia* previa
<b>I</b>	Pembrolizumab

<b>C</b>	Mejor terapia de soporte
<b>O</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

\*Quimioterapia basada en fluoropirimidinas y platinos.

## B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer gástrico (CG) es el quinto cáncer más frecuente en el mundo, después del de pulmón, mama, colon/recto y próstata (GLOBOCAN 2012 y Terry 2002). El adenocarcinoma gástrico es el subtipo histológico más común de cáncer gástrico (~95%), los subtipos restantes incluyen a linfomas, tumores neuroendocrinos y tumores mesenquimales (Van Cutsem 2016).

Cuando la enfermedad se diagnóstica en estadios localizados, el CG es curable, con una sobrevida aproximada del 70 % a los 5 años (ACS 2017). Sin embargo, la mayoría de los pacientes se presentan como casos sintomáticos e incurables, en estos estadios el pronóstico es pobre, con una tasa de sobrevida a los 5 años menor al 10 % (Power 2010).

El pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico metastásico es pobre, con una mediana de sobrevida de 4 meses con mejor terapia de soporte hasta 12 meses con quimioterapia citotóxica (Wagner 2010, Muran 1993, Glimelius 1997). Los pacientes con buenos puntajes ECOG deberían poder acceder a quimioterapia sistémica para la paliación y mejora de la sobrevida.

El objetivo de la QT de primera línea es paliar los síntomas que incluye la disfagia, mejorar la calidad de vida y prolongar la vida. Estudios controlados y meta-análisis proveen evidencia de un beneficio en la sobrevida global de la QT paliativa en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

El régimen de quimioterapia de primera línea más frecuentemente usado en el cáncer gástrico es la combinación de fluoropirimidina con un platino o régimen triple incluyendo a docetaxel en pacientes con mejor estado físico y funcional y con alta carga tumoral. Las medianas de sobrevida no exceden el año (Van Cutsem 2006 y Cunningham 2008).

Los pacientes que progresan después de la primera línea, pueden recibir tratamiento de segunda línea si tienen buen puntaje ECOG y adecuada funcionabilidad de los órganos. Este tratamiento debe ser a base de agentes no usados anteriormente (i.e., taxanos o

irinotecán) y puede conducir a un leve beneficio en la SG (Thuss-Patience 2011 y Ford 2014).

El objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia respecto a los efectos de beneficio clínico y de daño del uso de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1 % y con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previas.

### **C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMBROLIZUMAB**

Pembrolizumab (Keytruda, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ) es un anticuerpo IgG monoclonal humanizado anti-PDL1 (muerte celular programada). Es producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante y se administra vía endovenosa.

Pembrolizumab no tiene autorización de uso en Europa para el tratamiento del cáncer gástrico, pero fue aprobado de manera acelerada por la FDA en septiembre del 2017, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE metastásico y progresivo a dos o más terapias sistémicas, incluyendo a la QT a base de platinos y, si es apropiado, a la terapia dirigida a HER2/neu y cuyos tumores expresan el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), determinado por un test aprobado por la FDA-Immunohistochemistry 22C3 pharmDx test (Dako, Agilent, Santa Clara, CA)-.

La FDA basó su aprobación en los resultados de una cohorte dentro de un ensayo abierto y no controlado (KEYNOTE-059/Cohort 1), que mostró que tenía actividad antitumoral, medida como la tasa de respuesta objetiva (TRO). La TRO fue 13.3 % (IC 95%: 8.2–20.0) incluyendo un 1.4 % con respuesta completa.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20$  %) observadas en la cohorte 1 con pembrolizumab fueron: fatiga, disminución del apetito, náuseas, estreñimiento. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2$  %) fueron la neumonía, disnea, embolismo pulmonar y neumonitis.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de uso de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1 % y con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previas. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (PubMed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

#### B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

#### C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos MeSH<sup>1</sup>, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

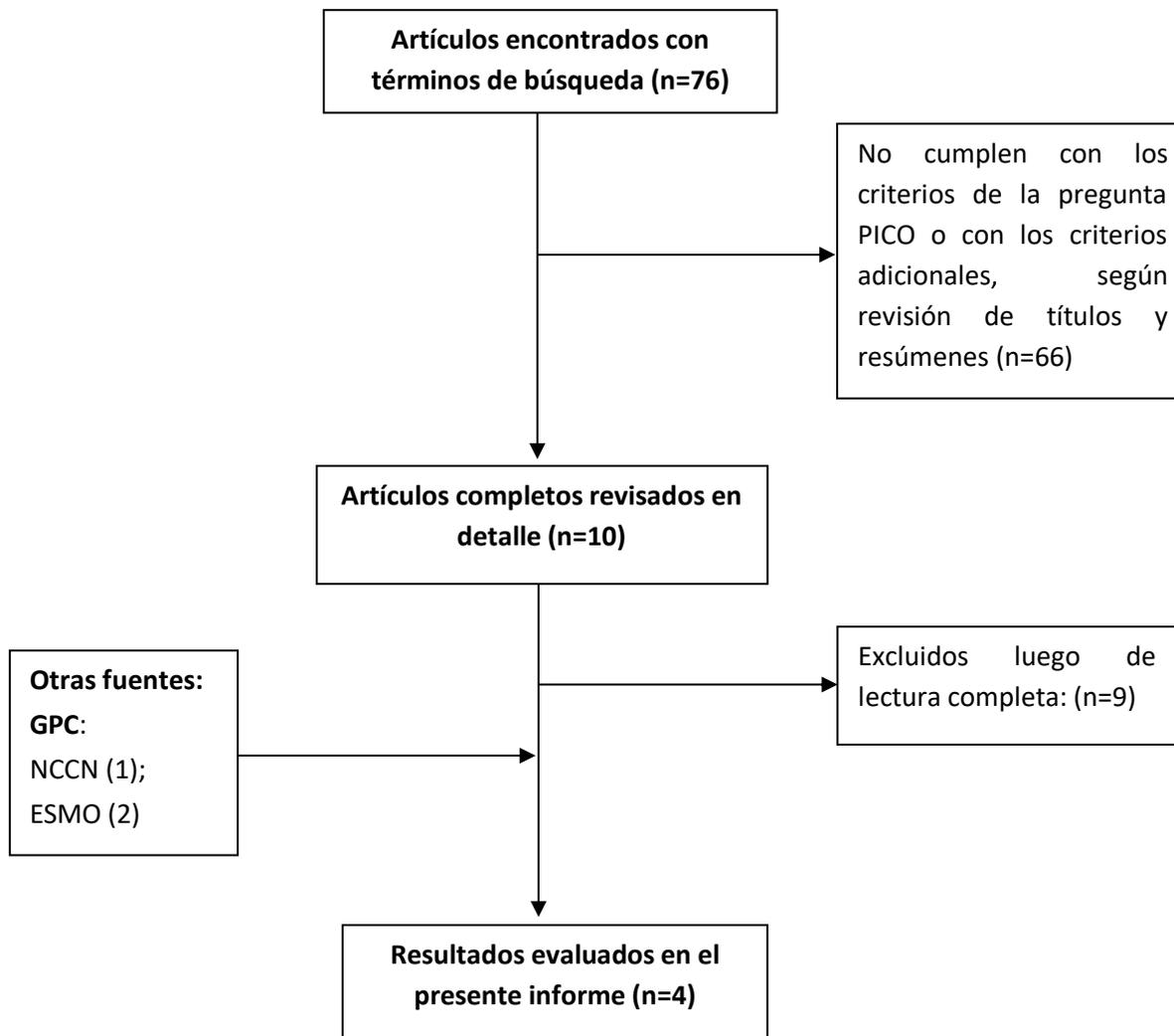
- **Pembrolizumab:** Antibodies, Monoclonal, Humanized, PDCD1 protein, human, Programmed Cell Death 1 Receptor, pembrolizumab
- **Cancer gástrico avanzado:** stomach neoplasm, gastric cancer

---

<sup>1</sup> Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



## **A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA**

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1 % y con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previas.

### **Guías de práctica clínica**

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- ESMO 2016 - Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- Muro et al., 2019 - Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS.
- NCCN - 2019 Gastric cancer.

### **Estudios primarios**

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Fuchs et al., 2018 - Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial.

## **B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA**

### **i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

#### **ESMO 2016 - Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**

Esta guía hace recomendación de segunda y subsecuentes líneas de tratamiento con un taxano (docetaxel, paclitaxel) o irinotecán, como agente único o en combinación con paclitaxel en pacientes con ECOG 0-1. Según los autores del ESMO, esta es una recomendación fuerte, apoyada con evidencia que proviene de al menos un ECA grande, un ensayo controlado de buena calidad metodológica o un meta-análisis de ECA sin heterogeneidad.

En pacientes con adecuado ECOG, la segunda línea de tratamiento está asociada con mejoras demostradas en la SG y calidad de vida comparada con mejor terapia de soporte con los tratamientos que incluyen a irinotecán, docetaxel o paclitaxel, si no han

sido usados antes [I, A]. Un ECA de fase II comparó directamente paclitaxel semanal con irinotecán mostró que ambos regímenes tenían eficacia similar [I, A].

Sin embargo, se debe mencionar que todos los estudios referenciados, excepto uno, corresponden a ensayos que evaluaron los efectos de la segunda línea de tratamiento, respecto al mejor tratamiento de soporte. El estudio de Kang et al., 2012 fue un ECA abierto que comparó el uso de QT con mejor terapia de soporte. La mediana de la SG con QT de rescate y MTS (mejor terapia de soporte) fue de 5.3 meses y con MTS fue de 3.8 meses (HR: 0.657; IC 95%: 0.5 - 0.9; p=0.007). En este estudio, la QT de rescate con docetaxel o irinotecán mejoró significativamente la SG cuando se agregó a la MTS. Sin embargo, sus resultados no pueden ser generalizados a la población de interés de este dictamen, debido a que no incluyó a una proporción representativa ( $\approx 30\%$ ) de pacientes, con requerimiento de una tercera línea de tratamiento.

En esta guía se recomienda de manera fuerte el uso de varios agentes incluyendo a los taxanos e irinotecán como tratamiento de segunda y subsecuentes líneas, aunque la evidencia es más sólida en los casos de segunda línea.

#### **Muro et al., 2019 - Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS**

En esta guía se recoge las mismas recomendaciones que la de ESMO 2016. Para los pacientes con CG y que han progresado a dos líneas de QT, esta guía recomienda por consenso el uso de pembrolizumab, así como también el uso de docetaxel o irinotecán como terapias de rescate. En el caso de pembrolizumab, los autores hacen referencia el estudio de fase II sin grupo control (Keynote 059) y para docetaxel o irinotecán un ECA de fase III (Kang 2012) y cuyo objetivo primario fue la comparación de la SG.

#### **NCCN- 2019 Gastric cancer**

Para segunda y subsecuentes líneas se recomiendan a los siguientes agentes docetaxel, paclitaxel o irinotecán como categoría 1, que significa que los autores consideran a la evidencia de alto nivel y existe consenso entre los autores de la guía que la intervención es apropiada.

Se especifica a la combinación de fluorouracilo e irinotecán para la tercera línea y subsecuentes. Esta recomendación es catalogada como 2A que significa que la evidencia es de baja calidad, pero existe consenso uniforme de que la intervención es apropiada.

Por último, también se encuentra recomendado en esta guía el uso de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea y subsecuentes y con categoría 2A.

En esta guía de baja calidad metodológica, recomiendan varios agentes para ser usados como segunda y posteriores líneas de tratamiento. Los taxanos e irinotecán fueron catalogados como los de más alta evidencia; y la combinación de 5-fluorouracilo+ irinotecán y pembrolizumab como los de más baja evidencia. Los estudios que referencian se tratan en su mayoría de estudios de fase II, sin grupo de comparación y con proporciones variables de pacientes con dos líneas de QT previas.

## ii. ESTUDIOS PRIMARIOS

### **Fuchs et al., 2018 - Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial**

El estudio KEYNOTE-059, fue un ensayo de fase II, abierto y de un solo brazo en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado y de la unión gastroesofágica (UGE), con pembrolizumab como monoterapia o en combinación con quimioterapia.

La cohorte 1 incluyó a pacientes con cáncer gástrico metastásico o cáncer de UGE, quienes recibieron al menos dos terapias sistémicas previas y fueron tratados con pembrolizumab 200 mg cada tres semanas. La cohorte 2 evaluó la combinación de pembrolizumab 200 mg cada tres semanas con 5-fluorouracilo (FU) y cisplatino como tratamiento de primera línea para casos de cáncer gástrico avanzado o de UGE, mientras que la cohorte 3 evaluó la monoterapia con pembrolizumab como tratamiento de primera línea en la misma población. La cohorte 3 incluyó solo casos con tumor PD-L1-positivo.

La cohorte 1 incluyó a 259 pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico o de UGE, independiente de ser PD-L1 positivo o no. La mediana de la edad fue 62 años (rango: 24-89), con la mayoría del sexo masculino (76.4 %) y ECOG 0-1. El 52 % de los pacientes había recibido previamente dos tratamientos para la enfermedad metastásica y el resto de tres a más. Más de la mitad de los pacientes (57.1 %) eran PD-L1 positivo. El 51.4 % de los pacientes tenían tumores en la UGE.

El desenlace primario fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) en todos los pacientes y en los PD-L1 positivos. Los desenlaces secundarios incluyeron la duración de la respuesta, en todos los pacientes y en los PD-L1 positivos. Otros desenlaces evaluados fueron la tasa de control de la enfermedad, la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG) todos estos evaluados en toda la cohorte y en aquellos PDF-L1 positivos.

## Resultados

La mediana del tiempo de seguimiento fue 5.8 meses (rango: 0.5 – 21.6 meses). La TRO fue 11.6 % (IC 95% 8.0 %–16.1 %). La mediana de la sobrevida libre de progresión (SLP) fue 2 meses (IC 95% 2.0 – 2.1) y la mediana de la SG fue 5.6 meses (IC 95% 4.3-6.9).

## Descontinuaciones del tratamiento

El 90 % de los pacientes discontinuó el tratamiento, la principal razón fue la progresión de la enfermedad (65 %) y el 7.7 % (n=20) por reacciones adversas.

## Efectos adversos serios

Un total de 116 (45 %) pacientes sufrieron 211 (aproximadamente 1.8 de eventos adversos (EA) serios por paciente). Los EA serios se definen como cualquier evento adverso que resulte en la muerte, ponga en riesgo la vida del paciente, resulte en hospitalización o la prolongue- esto en caso de que el paciente ya esté hospitalizado-.

Se reportaron 211 EA serios (17 fatales y 194 no fatales). Los EA serios fatales más comunes que condujeron a la muerte fueron: daño renal agudo, derrame pleural, embolismo pulmonar, sepsis, shock séptico, hemorragia gastrointestinal, trombosis de la vena porta y perforación del esófago. Los EA serios no fatales más comunes fueron: desórdenes gastrointestinales (55), desórdenes torácicos, del mediastino y respiratorios (20), infecciones e infestaciones (19), desórdenes generales y del lugar de la administración. Los EA serios más comunes fueron anemia, derrame pleural, náuseas, vómitos, obstrucción intestinal, deshidratación y dolor de espalda.

## Efectos adversos generales

Un total de 248 pacientes (96 %) sufrieron uno o más EA. Los más frecuentemente reportados (>20 %) fueron fatiga (33.2 %), disminución del apetito (27.8 %), anemia (24%), náuseas (24 %), y estreñimiento (21 %). Un total de 159 pacientes (61.4 %) sufrieron de un EA de grado 3-5 de severidad.

Las reacciones adversas inmunológicas se reportaron en el 18% de los pacientes, los más comunes fueron el hipotiroidismo (8.9%), colitis (2.3%), neumonitis (1.9%), reacciones por la infusión, reacciones severas en la piel y tiroiditis (1.5% cada una). La mayoría (73.9%) de grado 1 y 2 de severidad.

En este estudio de fase II y sin grupo control se observó que pembrolizumab tenía alguna actividad antitumoral, expresada como la tasa de respuesta global, pero a expensas de una considerable incidencia de efectos adversos serios (casi la mitad de los pacientes fueron afectados). A pesar de que se estimó una SG aproximada de 5.6 meses, se desconoce cuál es la eficacia relativa de pembrolizumab, es decir en comparación al tratamiento de soporte o a la quimioterapia.

## V. DISCUSIÓN

El objetivo del presente dictamen fue la evaluación de la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia clínica y perfil de toxicidad de pembrolizumab en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1% y con progresión de la enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia.

La revisión de la literatura científica en función a la pregunta PICO planteada solo identificó a un estudio primario. Se trata del estudio Keynote 059, el cual fue un ensayo de fase II de un solo brazo y auspiciado por el fabricante. Además, se incluyeron a la GPCs ESMO, la guía NCCN y una adaptación de la guía ESMO (Pan-Asian). No se identificaron ETS realizadas por grupos internacionales.

El uso de pembrolizumab como tratamiento de tercera línea en pacientes con CG avanzado, PD-L1 >1 % y progresivo, ha sido evaluado en un solo ensayo de fase II, abierto y sin grupo comparador (Keynote-059), cuyo objetivo primario era examinar su actividad antitumoral medida con la tasa de respuesta objetiva. En este estudio se incluyeron a tres cohortes, siendo la cohorte 1 la que corresponde con la población de interés para este dictamen. Todos los pacientes incluidos en esta cohorte habían recibido al menos dos tratamientos previos para la enfermedad metastásica y el 57 % de ellos tenían tumores que expresaban PD-L1. Tras una mediana de seguimiento de 5.8 meses, la TRO observada fue del 11 % y con una duración promedio de ocho meses. De manera secundaria se calcularon los desenlaces de tiempo hasta el evento tanto en la población total y en subgrupos, sin ajustes por múltiples comparaciones. La SG fue de 5.6 meses y no se evaluó la calidad de vida.

Con esta información, que provenía de un estudio de baja calidad metodológica y en base a un desenlace potencialmente subrogado, la FDA otorgó aprobación acelerada a pembrolizumab, para estar disponible comercialmente y ser usada en pacientes con cáncer gástrico recurrente o metastásico o adenocarcinoma de la UGE cuyos tumores son PD-L1 positivo. Por otro lado, la agencia reguladora europea, EMA, no ha aprobado a pembrolizumab para esta indicación. Los evaluadores de la FDA consideraron que el subrogado de la TRO, podría, con una probabilidad razonable, predecir un beneficio clínico (mejoras en la sobrevida global y calidad de vida), debido a que similares modestas TRO observadas con otros agentes inmunológicos inhibidores *checkpoint* y en otras indicaciones de tumores sólidos, se habían traducido en beneficio clínico.

Cuando la FDA otorgó una aprobación acelerada al uso de pembrolizumab en la indicación mencionada, hizo un requerimiento al fabricante para que realice estudios adicionales, con el objetivo de demostrar que pembrolizumab tiene un efecto favorable y clínicamente significativo en la sobrevida y que apoye una aprobación regular. La FDA estuvo de acuerdo con la propuesta del fabricante de que el estudio Keynote 061 (el cual estaba en progreso cuando se dio la AA), podría proveer evidencia del efecto de

pembrolizumab en la sobrevida global y sustentar así la aprobación regular de pembrolizumab para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado y recurrente.

Acá debemos hacer resaltar importantes limitaciones en esta aprobación acelerada de pembrolizumab. La primera está relacionada con la correlación entre la TRO y la SG y la segunda, con el requerimiento que hace la FDA de estudios adicionales que muestren el beneficio clínico significativo.

Primero, el sustento por el que la FDA asume que existe una potencial correlación subrogado-sobrevida, es laxo y poco riguroso. Una revisión de las aprobaciones en base a subrogados encontró que solo el 10 % estaban respaldadas con análisis formales de varios ECA en la misma población e intervención de interés y que mostraban correlaciones altas entre subrogado-sobrevida. La FDA no ha realizado este tipo de análisis formal que refuercen su decisión de AA de pembrolizumab y solo señala que similares TRO se han traducido en beneficio clínico, pero con el uso de otros inhibidores checkpoint y en otros tumores sólidos. Para determinar la validez de un subrogado es importante que sea validado en un contexto preciso. Por ejemplo, si la TRO se correlaciona con la SG para pembrolizumab como tratamiento del cáncer gástrico recurrente y metastásico, la validación se debe realizar para el tratamiento de tercera línea, el tipo de tumor (adenocarcinoma gástrico metastásico y con expresión de PD-L1>1), la clase de agente (pembrolizumab) y el desenlace subrogado particular (TRO) (Kim 2016).

Existen razones importantes de por qué los subrogados podrían no correlacionarse con la SG para los nuevos agentes oncológicos. Por ejemplo, mientras la SG puede estimarse de manera precisa mediante la fecha de muerte de los pacientes, la TRO (medida con radiografías) depende de varios factores, como la interpretación del lector, el error de la medición, el sesgo de evaluación y el sesgo por pérdida del seguimiento de pacientes (“attrition bias” en inglés) (Booth 2012 y Shao 2014). Estos artefactos pueden crear un beneficio espurio de los subrogados. La segunda explicación es una biológica. Un medicamento oncológico con efectos subrogados favorables puede afectar a los cambios en el crecimiento del tumor y en su agresividad (Miles 2011 y Moore 2012). Es por ello que, aunque se tuvieran resultados de adecuado nivel metodológico, es decir, de que existe una correlación alta de subrogado-sobrevida se requieren ensayos clínicos aleatorizados que evalúen desenlaces clínicos como la sobrevida global y calidad de vida.

La segunda limitación en la aprobación acelerada que otorga la FDA, se refiere a que incluso con estudios confirmatorios que demuestran que no ofrecen un beneficio extra en la SG, no son retirados del mercado por no probar tener un mayor beneficio clínico. Por ejemplo, en el caso de la aprobación de pembrolizumab para el cáncer gástrico metastásico avanzado, la FDA estuvo de acuerdo en que los resultados del ECA de fase III y abierto (Keynote 061) ofrecerían sustento de la correlación subrogado-sobrevida. Este estudio recientemente publicado mostró que no existen diferencias en la SG entre

pembrolizumab y paclitaxel en los casos de CG avanzado que progresaron a una primera línea de tratamiento.

Posteriormente, otro ECA publicó sus resultados (Keynote 062) mostrando igualmente que el uso de pembrolizumab como primera línea no ofrecía un beneficio en la SG en los pacientes con cáncer gástrico de la UGE avanzados. Estos dos ensayos (Keynote 062 y 061) mostraron que pembrolizumab usado como primera y segunda línea de tratamiento respectivamente, en casos de cáncer gástrico, no ofrecía un beneficio clínico en la SG. Es preocupante cuando un nuevo agente no es capaz de demostrar una mejora clínica usado como primeras líneas de tratamiento. Cuando la compañía Merck anunció los resultados de falla en ofrecer un beneficio en la SG del estudio Keynote 061, la compañía pudo mantener su producto en el mercado mientras buscaba otros resultados más favorables en otro estudio, el cual igualmente falló en mostrar beneficio (keynote 062).

Solo la FDA ha aprobado a pembrolizumab de manera acelerada, mientras que la EMA no lo ha hecho. La aprobación acelerada de pembrolizumab se basó en un subrogado sin evidencia rigurosa de asociación subrogado-sobrevida y con resultados que revelan que pembrolizumab no ofrece ninguna ganancia en la SG respecto a la quimioterapia de segunda línea (Keynote 061).

Los estudios de fase II abiertos y sin grupo de comparación proveen un bajo nivel de evidencia por ello sus resultados son considerados como preliminares. En un ensayo de fase II, solo se requiere que el desenlace primario represente algún tipo de actividad como la TRO, tal como en el estudio Keynote 059. Además, los estudios de fase II requieren de muestras más pequeñas que los de fase III por ello tienen una mayor probabilidad de error. El cálculo de la muestra y el plan de análisis se basan en un desenlace subrogado como TRO, el resto de los desenlaces como la SG y la SLP, se calculan de manera secundaria y sin ajuste por múltiples comparaciones. Debido a estos problemas en los ensayos de fase II, sus resultados son aún inciertos y carecen de robustez.

Las GPC consultadas incluyen a varios agentes para ser usados en combinación o monoterapia como segunda y tercera línea de tratamientos, entre ellos se encuentran a los taxanos (docetaxel, paclitaxel), irinotecán y fluorouracilo. La evidencia mostrada proviene principalmente de estudios de baja calidad metodológica, de un solo brazo sin grupo comparador. Dentro de este grupo de estudios destaca el estudio de Kang 2013. Este fue un ECA fase III y abierto que comparó QT de rescate (docetaxel o irinotecán) más mejor terapia de soporte, con mejor terapia de soporte sola, en pacientes con cáncer gástrico avanzado y tratamiento previo. La mayoría de los pacientes había recibido una primera línea de tratamiento y solo aproximadamente la cuarta parte de ellos (25% y 30%) recibieron dos líneas de tratamiento. La QT con docetaxel o irinotecán mostro ser superior a la terapia de soporte en extender la SG en aproximadamente 1.5

meses (mediana de la SG fue 5.3 meses en el grupo de QT de soporte y 3.8 en el de mejor terapia de soporte).

Hasta el momento, pembrolizumab no ha demostrado ser mejor que otra opción de quimioterapia disponible, en términos de supervivencia o calidad de vida en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1 % y con progresión de la enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia. Su aprobación se basó en resultados provenientes de un estudio de baja calidad metodológica y una supuesta correlación subrogado-supervivencia sin apoyo de análisis formales en el contexto preciso. Además, el estudio de fase III (Keynote 061) que se desarrolló a partir de la observación de algún valor en la TRO ha mostrado que pembrolizumab no es superior a la quimioterapia, en términos de ganancia de la supervivencia, como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico.

Igualmente, existe información de baja calidad metodológica sobre el uso de otras opciones terapéuticas con resultados similares a los observados en el estudio Keynote 059. Varios estudios, la mayoría retrospectivos, sin grupo control, han reportado una mediana de SG entre 4 y 7 meses después del uso de quimioterapia en base a taxanos (docetaxel y paclitaxel) e irinotecán usados como monoterapia o en combinación (Lee 2012, Kang 2013, Pasquini 2016, Nishimura 2017). El estudio Keynote 059 fue un estudio de fase II, abierto y sin grupo comparador que mostró que pembrolizumab tenía actividad antitumoral medida mediante la TRO y de manera secundaria se estimó una SG aproximada de 5.6 meses, similar a los estudios con quimioterapia de tercera línea a base de taxanos e irinotecán.

Además, se debe tener en cuenta que cerca de la mitad (45 %) de los pacientes tratados con pembrolizumab sufrieron uno o más eventos adversos serios, de los cuales el 8 % fueron fatales como consecuencia de shock séptico, hemorragia gastrointestinal, perforación del esófago, daño renal, derrame pleural, embolismo pulmonar y trombosis de la vena porta. El resto de los EA serios pusieron en riesgo la vida, resultaron en hospitalización o la prolongaron debido a afecciones gastrointestinales, respiratorias, infecciones, desórdenes generales y de la administración. El grado de toxicidad con pembrolizumab es importante y debería ser comparado con otras opciones a fin de brindar información para la valoración de riesgo beneficio.

Algunos investigadores critican el proceso de aprobación acelerada, señalando que estos mecanismos inducirían a los auspiciadores fabricantes a percibir que no existe necesidad de generar evidencia clínica relevante una vez que los agentes nuevos acceden al mercado. Los fabricantes de medicamentos opinan que no se arriesgarían a desarrollar ensayos que resultasen desfavorables y que demuestren falta de eficacia del agente que provocarían el retiro del producto del mercado. Por ello, estas aprobaciones aceleradas están permitiendo a las compañías ingresar sus productos rápidamente al mercado con una reducción de los gastos en la investigación con lo que se pierde el incentivo a conducir investigaciones posteriores adicionales en la indicación que fue aprobada por la FDA.

## VI. CONCLUSIONES

- El estudio Keynote 059 fue un estudio de fase II, abierto y sin grupo comparador que mostró que pembrolizumab tenía actividad antitumoral medida mediante la TRO y de manera secundaria se estimó una SG aproximada de 5.6 meses.
- La aprobación acelerada que otorgó la FDA se basó en el supuesto de que existía una correlación entre TRO y sobrevida, pero la FDA no realizó ningún análisis formal para validar este supuesto a través de la inclusión de varios ECA y en el contexto preciso. Por ello, el sustento por el que la FDA asume que existe una potencial correlación subrogado-sobrevida es laxo y poco riguroso.
- Existen razones importantes de por qué los subrogados podrían no correlacionarse con la SG para los nuevos agentes oncológicos. Por ejemplo, mientras la sobrevida global se estima de manera precisa mediante la fecha de muerte de los pacientes, la tasa de respuesta objetiva (medida con radiografías) depende de varios factores, como la interpretación del lector, el error de la medición, el sesgo de evaluación y el sesgo por pérdida de pacientes.
- Los estudios de fase II abiertos y sin grupo de comparación suponen un bajo nivel de evidencia, por ello sus resultados son considerados como preliminares. En un ensayo de fase II solo se requiere que el desenlace primario represente algún tipo de actividad como la tasa de respuesta objetiva tal como en el estudio Keynote 059.
- Los estándares de evidencia de la FDA son cada vez más flexibles y la realización de ensayos confirmatorios no siempre provee evidencia definitiva de beneficio terapéutico. De acuerdo a una reciente revisión sistemática de aprobaciones aceleradas en agentes oncológicos la FDA aceptó datos de ensayos de un solo brazo, (no aleatorizados, no comparativos) como evidencia suficiente.
- Existe información de baja calidad metodológica, del uso de otras opciones terapéuticas con resultados similares en la SG a los observados en el estudio Keynote 059. Varios estudios, la mayoría retrospectivos, sin grupo control, han reportado una mediana de SG entre 4 y 7 meses después del uso de quimioterapia en base a taxanos (docetaxel y paclitaxel) e irinotecán, usados como monoterapia o en combinación y que se encuentran disponibles en la institución. En línea con ello, la guía ESMO 2016 recomienda de manera fuerte el uso de varios agentes incluyendo a los taxanos e irinotecán como tratamiento de segunda y subsecuentes líneas, aunque la evidencia es más sólida en los casos de segunda línea.

- Hasta la fecha, no existe evidencia de que pembrolizumab sea superior en términos de ganancia en la supervivencia global o mejora de la calidad, respecto a la QT o mejor terapia de soporte. Su disponibilidad por parte de la FDA se ha basado en la demostración de su actividad tumoral, pero se desconoce cuál es su eficacia relativa en desenlaces clínicos significativos.
- Una importante proporción de pacientes (cerca de la mitad) ha sufrido de efectos adversos serios, algunos de ellos fatales, con el uso de pembrolizumab como tratamiento de tercera línea. Asimismo, se observaron reacciones mediadas inmunológicamente como hipotiroidismo, hipertiroidismo y colitis.
- En resumen, no se han identificado estudios que hayan comparado pembrolizumab con quimioterapia o tratamiento de soporte en el tratamiento de cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1 % con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previas. Por lo que permanece la incertidumbre sobre si existe algún beneficio, en términos de desenlaces clínicos de relevancia desde la perspectiva del paciente, atribuible a pembrolizumab. Adicional a ello, se ha observado un alto porcentaje de eventos adversos serios, de los cuales el 8% resultaron en casos fatales. Por último, existen estudios, aunque de baja calidad metodológica, donde se ha reportado una mediana de SG entre 4 a 7 meses con el uso de agentes quimioterapéuticos (e.g., taxanos e irinotecán), similar a la mediana de SG encontrada con pembrolizumab en el estudio Keynote 059 (5.6 meses; IC 95% 4.3-6.9). En línea con ello, la guía ESMO 2016 recomienda de manera fuerte el uso de varios agentes incluyendo a los taxanos e irinotecán como tratamiento de segunda y subsecuentes líneas, aunque la evidencia es más sólida en los casos de segunda línea. Así, a la fecha no existen argumentos técnicos que permitan justificar el uso de pembrolizumab en la población de interés del presente documento.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1 % y con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previas, basadas en fluoropirimidinas y compuestos de platino.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Se recomienda reconsiderar esta evaluación cuando estén disponibles estudios controlados de mayor calidad metodológica que aporte información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad de pembrolizumab cáncer gástrico avanzado PD-L1 >1% y con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de quimioterapia previas, basadas en fluoropirimidinas y platinos.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. Stomach cancer: Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. GLOBOCAN 2012 website. Available at <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/stomach-new.asp>.

Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12:111–127.

American Cancer Society. Cancer Facts and Figures: 2017. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2017. Available at <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancerfacts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>. Accessed April 2, 2017.

Power DG, Kelsen DP, Shah MA. Advanced gastric cancer—slow but steady progress. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:384–392.

FDA 2017. Clinical Review. Center for drug evaluation and research. Application Number: 125514Orig1s024. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/125514Orig1s024MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/125514Orig1s024MedR.pdf)

Muro K, Van Cutsem E, Narita Y, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019 Jan 1;30(1):19-33

Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*. 2016 Nov 26;388(10060):2654-2664

Thuss-Patience P, Kretzschmar A, Bichev D, 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: 2306–14

Ford H, Marshall A, Bridgewater J, et al, for the COUGAR-02 Investigators. 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.

Smyth EC, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5): v38–v49.

Shitara K, Özgüroglu M, Bang Y-J 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; 392(10142): 123–133.

Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): e180013.

Kim C, Prasad V. Strength of Validation for Surrogate End Points Used in the US Food and Drug Administration's Approval of Oncology Drugs [published online ahead of print, 2016 May 10]. *Mayo Clin Proc*. 2016; S0025-6196(16)00125-7.

Wagner A, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004064.

Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol*. 2012; 30(10):1030–1033. [PubMed: 22370321]

Shao T, Wang L, Templeton AJ, et al. Use and misuse of waterfall plots. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(12)

Miles D, Harbeck N, Escudier B, et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol*. 2011; 29(1):83–88.

Moore TJ, Furberg CD. The safety risks of innovation: the FDA's Expedited Drug Development Pathway. *JAMA*. 2012; 308(9):869–870.

Murad A, Santiago F, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 37–41.

Glimelius B, Ekström K, Hoffmann K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 163–68.

Van Cutsem E, Moiseyenko V, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–97.

Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.

Kang JH, Lee SI, Lim DH 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.

Kang EJ, Im SA, Oh DY, Han SW, Kim JS, Choi IS, et al. Irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin third-line chemotherapy after failure of fluoropyrimidine, platinum, and taxane in gastric cancer: treatment outcomes and a prognostic model to predict survival. *Gastric Cancer* 2013;16(4):581-9.

Kang JH, Lee SI, Lim DH 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(13): 1513–1518.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2019. Gastric Cancer. Version 2.2019.

Pasquini G, Vasile E, Caparello C, et al. Third-line chemotherapy with irinotecan plus 5-fluorouracil in Caucasian metastatic gastric cancer patients. *Oncology* 2016;91(6):311-6.

Lee MJ, Hwang IG, Jang JS, Choi JH, Park BB, Chang MH, et al. Outcomes of third-line docetaxel-based chemotherapy in advanced gastric cancer who failed previous oxaliplatin-based and irinotecan-based chemotherapies. *Cancer Res Treat* 2012;44(4):235-41.

Nishimura T, Iwasa S, Nagashima K, Okita N, Takashima A, Honma Y, et al. Irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidines, platinum, and taxanes. *Gastric Cancer* 2017;20(4):655-62.

## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla N° 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed**

<b>Base de datos</b>	<b>PubMed</b> ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> )		<b>Resultado</b>
<b>Estrategia</b>	#9	#4 AND #8	75
	#8	#5 OR #6	5865
	#6	gastric cancer	4412
	#5	stomach neoplasm	11413
	#4	#1 OR #2 OR #3	5323
	#3	keytruda	2357
	#2	anti-PD1	3530
	#1	pembrolizumab	2357