

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-293/V1/17072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1

Fecha de publicación: 17 de julio de 2024

Índice

Introducción	1
Pembrolizumab (Keytruda®)	3
Farmacología	3
Eficacia	4
Análisis por subgrupos	7
Seguridad	9
Discusión	10
Conclusión	13
Grupo de expertos	15
Anexo	16
Referencias	21

Introducción

El cáncer gástrico (CG) representa el quinto tumor más frecuente a nivel mundial y la quinta causa de muerte por cáncer. Supone más de 968.784 diagnósticos a nivel mundial, y alrededor de 660.175 muertes anuales. Las tasas de incidencia más altas se reportan en Asia oriental (China y Japón). En Europa la tasa de incidencia es de 7,9 por 100.000 habitantes/año (1).

En España, la incidencia estimada para el año 2024 de CG es de 6.868 casos (4.065 en varones, 2.803 en mujeres) (2). En el año 2022 se notificaron 4.757 muertes, 2.854 en hombres y 1.903 en mujeres. El riesgo de desarrollar un CG aumenta a partir de los 50 años y es dos veces más frecuente en varones que en mujeres (2). Con frecuencia estos datos no incluyen a los tumores de la unión esófago-gástrica (UEG), a menudo registrados como tumores de esófago.

El subtipo histológico más frecuente de CG y de tumores de la UGE es el adenocarcinoma (ADC), en un 90-95% de los casos (3). De forma tradicional, la clasificación de Lauren permite establecer el subtipo histológico de ADC intestinal,

difuso e indiferenciado, de cara a establecer una diferenciación etiológica y con implicaciones pronósticas (4). El término de “tumor de la UGE” refleja la dificultad de determinar la ubicación primaria de los cánceres del esófago distal y gástrico proximal. El ADC de la UGE supone una entidad neoplásica de localización que abarca el esófago distal y la región gástrica proximal. Su etiología, historia natural, respuesta a tratamientos y pronóstico se asemejan al ADC gástrico (5), de ahí que a nivel de investigación se agrupen para la inclusión en ensayos clínicos como una enfermedad única. La incidencia de este tipo concreto de tumor se ha visto incrementada en los últimos años en países occidentales, posiblemente secundario al aumento de la obesidad y enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) (6).

Los factores de riesgo para el desarrollo del CG o tumores de la UGE son el sexo masculino; obesidad y sedentarismo; el consumo de tabaco y alcohol; uso de dietas ricas en ahumados y salazones, y baja en frutas y verduras; infección por *Helicobacter Pylori* y virus Eipstein Barr; condiciones predisponentes como la cirugía gástrica previa, la gastritis crónica, anemia perniciosa, pólipos gástricos, y la presencia de ERGE para el caso del ADC de la UGE (7;8). Además, los factores genéticos hereditarios pueden jugar un papel en la aparición de este tipo de neoplasia, como se aprecia en aquellos pacientes con síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario, síndrome de Lynch o poliposis adenomatosa familiar (9).

En los países occidentales, el diagnóstico de CG suele realizarse en estadios tardíos, cuando la enfermedad se encuentra ya avanzada localmente o invade órganos a distancia, debido a la ausencia de síntomas o presencia de síntomas inespecíficos en situación más precoz. De forma global, alrededor del 70% de los casos con CG se diagnostican ya en esta situación avanzada, o progresan tras un diagnóstico precoz en el periodo de seguimiento posterior.

Se consideran factores pronósticos: el estadio tumoral (sistema TNM: Tumor-Nódulo-Metástasis de la *American Joint Committe on Cancer* es el más comúnmente utilizado) (10), el tipo histológico, el grado de diferenciación histológica, la localización tumoral inicial; y características propias del paciente, como son su estado funcional (mediante la escala de Estado Funcional; PS-ECOG: *Performance Status Scale -Eastern Cooperative Oncology Group*, por sus siglas en inglés), la situación nutricional y sus comorbilidades. En este sentido, ante pacientes diagnosticados de ADC gástrico avanzado se debe realizar una evaluación completa incluyendo el PS-ECOG, así como los síntomas que presentan y el estado de nutrición para ofrecer al paciente la mejor terapia adaptada a su situación general. Según esta valoración individualizada y la extensión de la enfermedad se establece qué alternativa terapéutica será aplicable a cada paciente.

Los objetivos del tratamiento sistémico en CG y en tumores de la UGE son prolongar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y aliviar los síntomas.

En los últimos años se ha visto que las características moleculares han cobrado importancia para la selección del tratamiento personalizado para la primera línea de tratamiento sistémico. Las principales guías de práctica clínica recomiendan a día de hoy realizar el análisis de sobreexpresión de HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, por sus siglas en inglés), detectar inestabilidad de microsatélites (MSI-H, *Microsatellite Instability High*, por sus siglas en inglés) o déficit en la expresión de proteínas del sistema MMR (dMMR, *deficient Mismatch Repair*, por sus siglas en inglés), y determinación de la expresión de PD-L1 (*Programmed Death Ligand 1*, por sus siglas en inglés) medido mediante la escala CPS (*Combined Positive Score*, por sus siglas en inglés), que tiene en cuenta la expresión de PD-L1 en células tumorales y, también, en linfocitos y macrófagos asociados al tumor (11,12,13,14). Recientemente, se ha incorporado la determinación de la expresión de Claudina 18.2 (Claudina-18 isoforma 2) si se dispone de test validado.

El CG avanzado incluye dos situaciones clínicas distintas: el CG localmente avanzado no resecable y la enfermedad metastásica, aunque a nivel práctico no implica un tratamiento distinto en ambas entidades. En las guías europea y española sobre el manejo del CG y de tumores de la UGE se recomienda a la quimioterapia como pilar fundamental en el tratamiento sistémico de los pacientes con ADC gástrico y de la UGE avanzado/metastásico inoperable (12,13,15), indicada con intención paliativa en aquellos pacientes con buen estado general, ausencia de contraindicaciones y con función orgánica adecuada. El esquema de tratamiento de quimioterapia recomendado es una asociación de fluoropirimidina (5-fluorouracilo (5FU) o capecitabina) con las sales de platino (cisplatino u oxaliplatino) que ha demostrado ser la combinación de fármacos antineoplásicos con los mejores resultados en primera línea de tratamiento

en cuanto a mejoría de supervivencia y seguridad [Grado de evidencia IA]. Además, en aquellos pacientes con diagnóstico de ADC con sobreexpresión/amplificación de HER-2 se recomienda tratamiento dirigido con el antiHER-2 trastuzumab junto con quimioterapia [Grado de evidencia IA] (17).

Para el control de síntomas que presentan los pacientes (hemorragia, obstrucción, dolor, intolerancia oral) se disponen de tratamientos locales, como son la cirugía con intención paliativa, derivaciones digestivas, radioterapia, técnicas endoscópicas y analgesia (18).

Se ha demostrado la eficacia de asociar inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmunitario (anti-PD1) en el tratamiento del ADC gástrico, de la UGE y esófago avanzado o metastásico con expresión de PD-L1 (21,22). El estudio CheckMate 649 de fase III, ha demostrado que añadir nivolumab al tratamiento estándar con quimioterapia mejora de forma estadísticamente significativa la Supervivencia Global (mediana de 14,4 meses [IC95% 13,1-16,2] con la combinación de nivolumab frente a 11,1 meses [IC95% 10-12,1] con quimioterapia; HR 0,71 [IC98,4% 0,59-0,86]; $p < 0,00019$) en pacientes con ADC de esófago, gástrico y de la UGE avanzado irresecable o metastásico no tratados, con buen estado funcional, con HER-2 negativo y con expresión de PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 5 (19,20).

Pembrolizumab ha sido autorizado:

- En monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico irresecable o metastásico con MSI-H o con dMMR que ha progresado durante o después de, al menos, un tratamiento previo.
- En combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina para el tratamiento de primera línea del carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

Las opciones de tratamiento de primera línea en ADC gástrico o de la UGE gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico con sus características principales pueden encontrarse en el Anexo (tabla A1).

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab ha sido aprobado en combinación con quimioterapia (basada en fluoropirimidina + platino) para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con ADC gástrico o de la UEG HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico, cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1 (21,22).

La dosis recomendada es de 200 mg de pembrolizumab, administrada por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrado cada 3 semanas o 400 mg de pembrolizumab, administrado por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrado cada 6 semanas (21). Se recomienda el tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses (35 ciclos).

Se han observado respuestas atípicas como por ejemplo un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Pembrolizumab se presenta en concentrado de 25 mg/ml en solución para perfusión en un vial de 10 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 (21,22).

Eficacia

La eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino para el tratamiento de primera línea del ADC gástrico o de la UGE localmente avanzado irresecable o metastásico HER-2 negativo, con independencia del estado de expresión de PD-L1, en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para enfermedad avanzada fue evaluada en un ensayo clínico "KEYNOTE-859" (MK-3475) (NCT03675737) (22,23,24).

El ensayo clínico "KEYNOTE-859", es un ensayo clínico de fase III, de superioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (más quimioterapia), realizado en 207 centros médicos de 33 países.

La variable primaria de eficacia evaluada fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias fueron: supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta y la seguridad. Además, se evaluó la SG y la SLP en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 10 , PD-L1 CPS ≥ 1 y en todos los pacientes aleatorizados. La SLP, la TRO y la duración de la respuesta fueron evaluadas mediante una revisión central independiente enmascarada (RCIE), utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1, *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, por sus siglas en inglés). Las variables exploratorias incluyeron: calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) evaluada mediante los cuestionarios EORTC (QLQ-C30 y QLQ-STO22), SLP y TRO (medidas mediante criterios RECIST versión 1.1 por el investigador) y biomarcadores potencialmente predictivos de eficacia (22).

En relación a los criterios de inclusión, se incluyó, entre otros, a pacientes ≥ 18 años, diagnosticados de ADC gástrico o de la UGE localmente avanzado o metastásico que no habían recibido previamente tratamiento (se permitía el tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante previo si éste había finalizado al menos 6 meses antes de la aleatorización), HER-2 negativo, enfermedad medible según criterios RECIST versión 1.1, disponibilidad para proporcionar una muestra de tumor para evaluar biomarcadores: PD-L1 y MSI y buen estado funcional evaluado mediante la escala ECOG con resultado de 0 o 1. Se excluyeron del estudio a los pacientes con diagnóstico de cáncer de células escamosas o cáncer gástrico indiferenciado, metástasis activas del Sistema Nervioso Central (SNC) y/o meningitis carcinomatosa, neuropatía periférica preexistente $>$ Grado 1 y enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico en los últimos dos años, una enfermedad que requiriera inmunosupresión o pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores de puntos de control inmunitario.

Entre el 8 de noviembre de 2018 y el 11 de junio de 2021, un total de 1579 pacientes (población con intención de tratar [ITT]) fueron aleatorizados 1:1 para recibir uno de los siguientes tratamientos:

- Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas combinado con quimioterapia elegida por el investigador [cisplatino 80 mg/m² más 5-fluorouracilo 800 mg/m²/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m² más capecitabina 1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días (CAPOX)] (n=790).
- Placebo combinado con quimioterapia elegida por el investigador [cisplatino 80 mg/m² más 5-fluorouracilo 800 mg/m²/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m² más capecitabina 1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días (CAPOX)] (n=789).

Las dos opciones de esquema de quimioterapia 5-FU/cisplatino (FP) o Capecitabina/Oxaliplatino (CAPOX), debían elegirse antes de la aleatorización. Los pacientes continuaron con el tipo de esquema de quimioterapia durante todo el ensayo clínico.

El tratamiento con pembrolizumab o placebo combinado con quimioterapia continuó hasta la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST versión 1.1, determinada mediante una RCIE, toxicidad inaceptable, enfermedad intercurrente, retirada de consentimiento, decisión del investigador de suspender el tratamiento o un tiempo máximo de 24 meses (35 ciclos) (22). La quimioterapia con cisplatino u oxaliplatino podía administrarse durante seis ciclos siguiendo las recomendaciones locales y todos los tratamientos se administraron por vía intravenosa excepto capecitabina, que se administró por vía oral. Pembrolizumab y placebo se administraron antes de la quimioterapia el día 1 de cada ciclo. Los pacientes que discontinuaban uno o más fármacos de quimioterapia por toxicidad podían continuar recibiendo pembrolizumab o placebo, y aquellos que discontinuaban pembrolizumab o placebo por toxicidad podrían seguir recibiendo quimioterapia.

La aleatorización se estratificó por estado de expresión del tumor PD-L1 (CPS ≥ 1 o < 1), tratamiento de quimioterapia [cisplatino más 5-fluorouracilo (FP) o oxaliplatino más capecitabina (CAPOX)] y región geográfica (Europa/Israel/Norteamérica/Australia vs Asia vs Resto del mundo).

Se realizaron evaluaciones radiológicas cada 6 semanas para evaluar la respuesta al tratamiento utilizando criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST v 1.1.

Se planificó un análisis intermedio para evaluar la variable primaria y un análisis final para la SLP y la tasa de respuesta. El análisis intermedio se planificó realizarlo después de que ocurrieran aproximadamente 403 eventos de SG en la población con PD-L1 CPS ≥ 10 y 12 meses después de que el último paciente fuera aleatorizado.

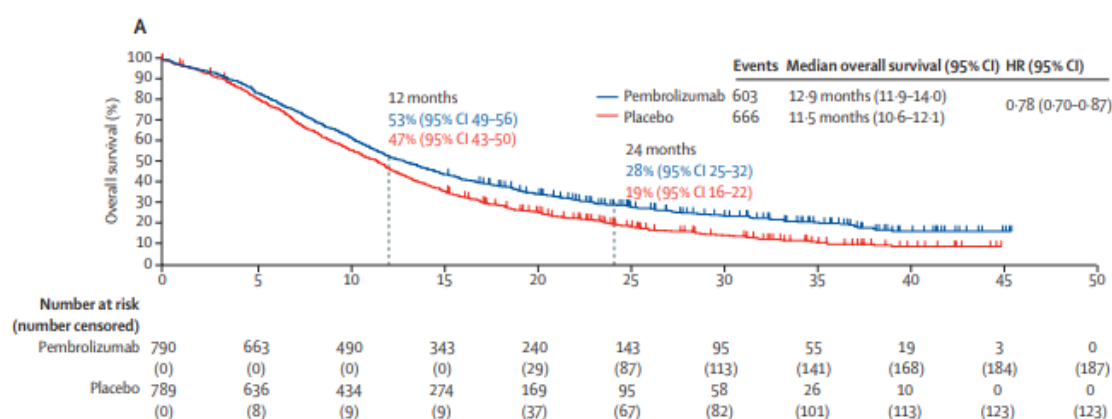
Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio estaban bien balanceadas entre ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes fue de 62 años, mayoritariamente varones (67,8 %) y con tumor gástrico en un 78,7 %. El 39,6 % de los pacientes presentaban metástasis hepáticas y el 78,2 % no tenía gastrectomía previa. Un 4,9 % de pacientes presentaron tumores con MSI-H en el grupo de pembrolizumab y un 4,4 % en el grupo placebo. La determinación de HER-2 se llevó a cabo a nivel local, mientras que el análisis de PD-L1 mediante CPS se determinó durante el screening en un laboratorio central [por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx®]. La determinación de MSI-H también se realizó en un laboratorio central por PCR.

De un total de 1.579 pacientes incluidos en el estudio, 1.235 (78 %) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 . Aunque el criterio de estratificación fue por CPS ≥ 1 o < 1 , se consideraron puntos de corte: PD-L1 CPS de 1 o mayor ≥ 1 , PD-L1 CPS de 10 o ≥ 10 . Las características basales de estos pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 24 a 86), 40 % eran ≥ 65 años, 70,4 % varones, 55,5 % de raza blanca; 32,5 % eran asiáticos, 63,5 % con un estado funcional ECOG de 1 y 76,7 % tenían tumor gástrico. El 96,4 % de los pacientes tenían enfermedad metastásica (estadio IV) y el 4 % presentaban enfermedad localmente avanzada irresecable. El 41,4 % de los pacientes presentaban metástasis hepáticas y el 82,1 % no tenía gastrectomía previa. El 5,3 % tenían tumores MSI-H y el 85,5 % de los pacientes recibieron CAPOX.

Los resultados del estudio demostraron una mejora estadísticamente significativa en la SG, la SLP y la TRO en los pacientes aleatorizados en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia comparado con quimioterapia en la población ITT. En SG, con una mediana de seguimiento de 31 meses (rango 15,3-46,3), se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de pembrolizumab más quimioterapia (HR 0,78; IC 95% 0,70-0,87; valor $p < 0,0001$), con una mediana de 12,9 meses (IC 95 % 11,9-14,0) para los pacientes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia frente a 11,5 meses (IC 95 % 10,6-12,1) en los pacientes que recibieron solo quimioterapia, lo que supone una diferencia de 1,4 meses entre ambos grupos de tratamiento (figura 1). En relación a la SLP, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de pembrolizumab más quimioterapia (HR 0,76 (IC 95% 0,67-0,85); valor $p < 0,0001$), con una mediana de 6,9 meses (IC 95% 6,3-7,2) para el grupo de pacientes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia frente a 5,6 meses (IC 95% 5,5-5,7) en pacientes que recibieron solo quimioterapia. La TRO fue de 51,3 % [IC 95% 47,7-54,8] en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia versus 42,0 % [IC 95% 38,5-45,5] en el grupo de quimioterapia; valor $p = 0,00009$. La mediana de seguimiento fue de 12,9 meses (rango 0,2-45,9) para el grupo de

pacientes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia y de 11,6 meses (rango 0,1-45,5) para el grupo de pacientes que recibieron placebo. La tasa de SG a los 12 meses fue del 52,7% (IC 95% 49,1-56,1) y del 46,7% (43,2, 50,2) para el grupo pembrolizumab más quimioterapia y quimioterapia respectivamente. La tasa de SG a los 24 meses fue del 28,2 % (IC95% 25-31,5) y del 18,9 % (IC95% 16,1-21,9) para el grupo pembrolizumab más quimioterapia y quimioterapia respectivamente. La tasa de SG a los 30 meses fue del 22,8 % (IC95% 19,6-26,1) y del 13,1 % (IC95% 10,6-15,9) para el grupo pembrolizumab más quimioterapia y quimioterapia respectivamente (22,23,24).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SG en población por Intención de Tratar (ITT) - KEYNOTE-859 (24)



Las figuras 2 y 3 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-859 para pacientes con expresión PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 ; KEYNOTE-859 (24)

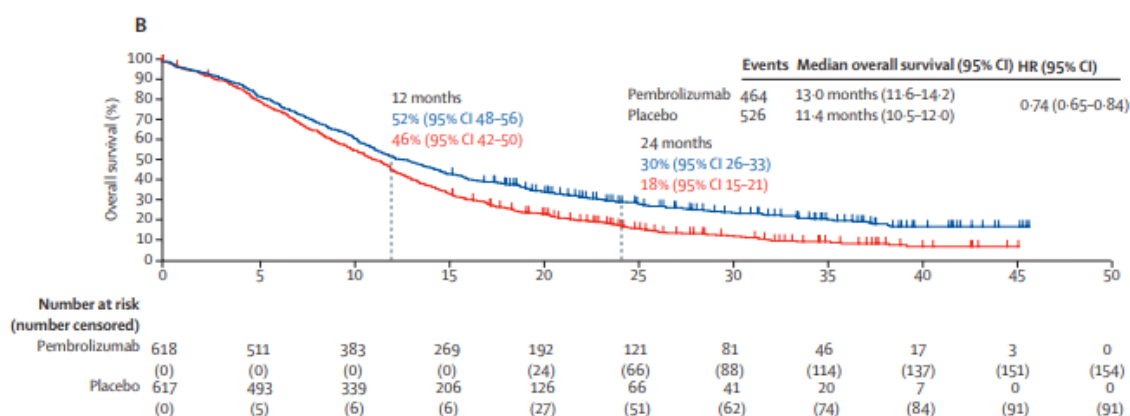
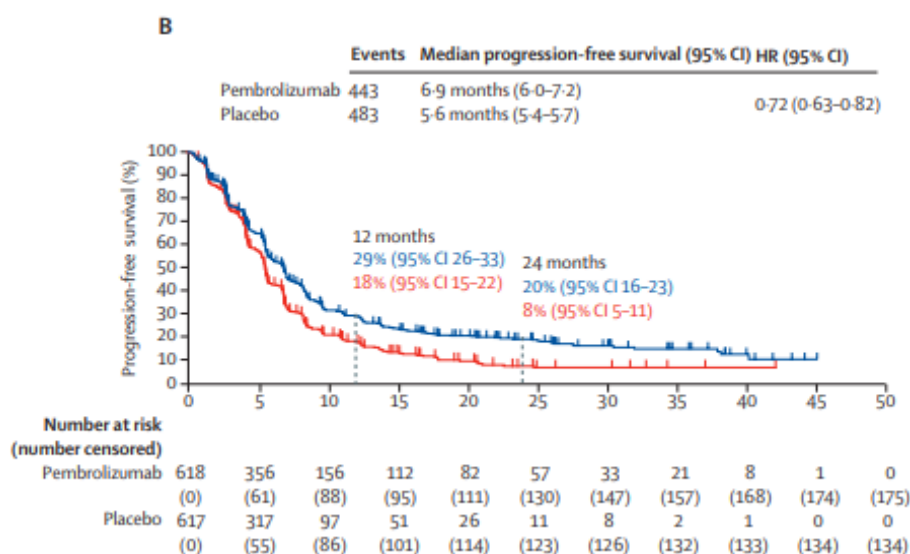


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 ; KEYNOTE-859 (24)



La indicación autorizada está restringida para pacientes que presenten estado PD-L1 positivo, considerando positivo la puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1 . En el análisis de la población de pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 , la mediana de SG fue de 13,0 meses (IC 95 %, 11,6-14,2) para el grupo de pacientes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia y 11,4 meses (IC 95%, 10,5-12,0) para los pacientes que recibieron solo quimioterapia [HR=0,74 (IC del 95%, 0,65-0,84) valor $p < 0,0001$]. En el Anexo (tabla A2) se resume los principales resultados de eficacia para esta población de pacientes.

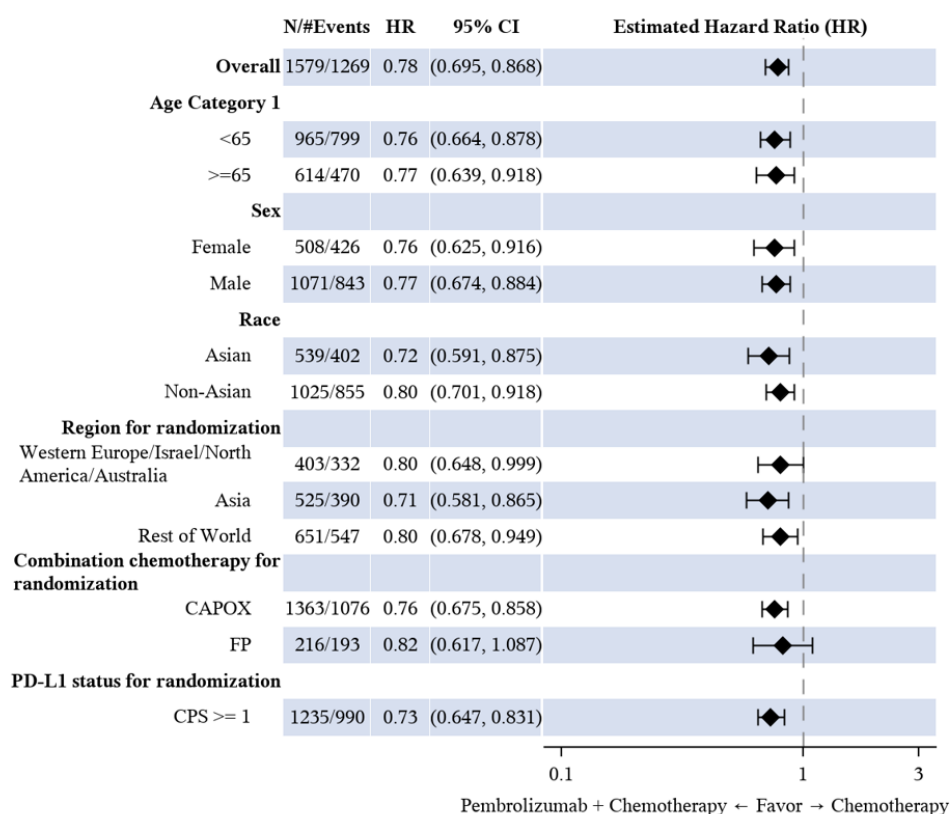
En la población de pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 10 , la mediana de SG fue 15,7 meses (IC 95 % 13,8, 19,3) versus 11,8 meses (IC 95 % 10,3, 12,7); HR 0,65; IC 95% 0,53, 0,79; valor $p < 0,0001$ para el grupo de pacientes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia y solo quimioterapia, respectivamente. El resumen de los principales resultados de eficacia para esta población de pacientes se encuentra en el Anexo (tabla A3).

Los resultados de SG en el subgrupo con expresión de PD-L1 CPS < 1 , no mostraron beneficio (HR 0,92 IC 95% 0,73-1,17) valor $p = 0,249$, siendo el único subgrupo que no se favorece de añadir pembrolizumab a la quimioterapia.

Los resultados de eficacia para los subgrupos de tumores que expresan PD-L1 CPS ≥ 1 a < 10 y CPS > 10 se describen en el Anexo (tabla A4). Los resultados de eficacia para los subgrupos de tumores con PD-L1 CPS ≥ 1 a < 5 y CPS ≥ 5 a < 10 se describen en el Anexo (tabla A5).

Análisis por subgrupos

Los resultados observados en el análisis de subgrupos de todos los pacientes aleatorizados para la SG y la SLP mostraron un beneficio para todos los grupos analizados excepto en los pacientes cuyos tumores no tienen expresión PD-L1. Es de destacar la diferencia mostrada en aquellos pacientes con MSI-H, que muestra una HR 0,34 (0,176; 0,663). Si bien es cierto que se trata de una población mínimamente representada (5%), estos resultados van acorde con otros estudios en los que se evidencia una SG destacada para esta subpoblación (25,26). La figura 4 muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos preespecificado para la SG en toda la población.



El análisis de calidad de vida llevado a cabo mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-ST22 y EuroQoL EQ-5D-5L mostró similares resultados en cuanto a estado de salud global/calidad de vida en ambos grupos de tratamiento no habiendo diferencias en el tiempo al deterioro clínico. Sin embargo, en relación a la escala de dolor del EORTC QLQ-STO22, la rama de pembrolizumab mostró un beneficio en este ítem, aunque no se publicaron datos sólidos que respalden de manera concluyente estos resultados.

Seguridad

Los datos de seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia en pacientes adultos con ADC gástrico o de la UGE HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico, provienen de 785 pacientes, con al menos, una dosis de tratamiento. 203 (25,9%) pacientes en el grupo pembrolizumab más quimioterapia y 128 (16,3 %) pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron tratamiento durante más de 12 meses (24). La mediana de duración del tratamiento fue de 6,70 meses en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y de 5,59 meses en el grupo de quimioterapia.

En el grupo de pembrolizumab más quimioterapia, el 98,9% de los pacientes tuvieron algún evento adverso (EA) versus el 98,0% de los pacientes en el grupo que recibió quimioterapia. Los EA de cualquier grado más frecuentes fueron: náuseas (41% en el grupo pembrolizumab más quimioterapia versus 41% en el grupo de quimioterapia), diarrea (32% en el grupo pembrolizumab más quimioterapia versus 27% en el grupo de quimioterapia) y anemia (31% en el grupo pembrolizumab más quimioterapia versus 27% en el grupo de quimioterapia).

Los EA notificados con mayor frecuencia para pembrolizumab más quimioterapia en comparación con el grupo quimioterapia fueron anemia, vómitos, aumento de aspartato aminotransferasa, prurito e hipotiroidismo (diferencia de al menos 5%).

Dentro de los EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento, la incidencia fue mayor en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia (59,4%) en comparación con el grupo de quimioterapia (51,1%). Los EA notificados con mayor frecuencia fueron la disminución del recuento de neutrófilos, la anemia y la neutropenia, en ambos grupos de tratamiento.

La interrupción de algún tratamiento secundario a EA relacionado con el tratamiento fue similar en ambos grupos, 66% para pembrolizumab más quimioterapia, y 56% para el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia, habiendo un 37 y un 39% de pacientes en los que hubo que ajustar la dosis de la quimioterapia, respectivamente. Los EA que llevaron a discontinuar el tratamiento afectaron a 207 (26%) pacientes tratados en el grupo de pembrolizumab y a 158 (20%) en el del grupo de quimioterapia. Los EA más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia fueron diarrea (1,0%), colitis y neumonía (0,8%). Los EA más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) que llevaron a la discontinuación del tratamiento en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia fueron el recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de plaquetas, la neutropenia y la diarrea.

La incidencia observada de acontecimientos adversos graves (AAG) fue de 45,2 % en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia versus 40,2% en el grupo quimioterapia. Los AAGs notificados con más frecuencia para el grupo pembrolizumab más quimioterapia fueron: diarrea (3,9%), neumonía (3,8%), vómitos (2,4%), colitis (2,0%), embolismo pulmonar (1,9%).

La incidencia de AAGs relacionados con el fármaco fue 23,4% el grupo de pembrolizumab más quimioterapia vs 18,6% en el grupo quimioterapia. Los AAGs notificados con más frecuencia relacionados con el fármaco para el grupo pembrolizumab más quimioterapia fueron: diarrea (3,9%), colitis (2,0%), vómitos (1,8%), náuseas (1,5%), neumonitis (0,9%), neumonía (0,8%).

En relación a las reacciones adversas inmunomediadas, se observó una mayor incidencia de los mismos en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia (23%) versus en el grupo placebo más quimioterapia (9%), siendo de grado 3-5 en un 8% de los casos, frente al 2%, respectivamente. Los más comunes fueron alteraciones tiroideas (hipotiroidismo 15% e hipertiroidismo 4%), y colitis (3%) en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia. 1 participante en cada grupo falleció por reacción adversa potencialmente inmunomediada (neumonitis).

Al analizar las muertes relacionadas con algún tipo de EA, se notificaron 8 (1%) en el grupo de pacientes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia y 16 (2%) en el grupo de quimioterapia.

Discusión

El CG continúa siendo un problema sanitario grave. A pesar de los avances en cuanto a tratamiento, cuando la enfermedad se detecta en estadio localmente avanzado irresecable o metastásico, el pronóstico es desfavorable, con medianas de supervivencia en torno a los 12 meses.

Pembrolizumab ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (*EMA, por sus siglas en inglés*) para su uso en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea en CG o UGE avanzado irresecable o metastásico, con expresión PD-L1 CPS ≥ 1 , y HER-2 negativo de acuerdo con los resultados obtenidos en el ensayo clínico KEYNOTE-859. Las últimas ediciones de la guía europea recomiendan el uso de pembrolizumab en la indicación de primera línea en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, en pacientes con CG o UGE avanzado irresecable o metastásico con buen estado funcional con expresión PD-L1 CPS ≥ 1 y HER-2 negativo (12,13)

El diseño del estudio "KEYNOTE-859", se considera adecuado, siguiendo la guía de la EMA para ensayos clínicos oncológicos (30). Se trata de un ensayo clínico con un diseño fase III, de superioridad, doble ciego, controlado con placebo, teniendo como variable principal la SG evaluada por un comité ciego independiente, con criterios de inclusión y exclusión adecuados para definir a esta población diana. Se permitía la participación de todos los pacientes con

independencia de su expresión de PD-L1, pero se exigía una muestra tumoral disponible para la determinación de este valor mediante CPS.

Merece la pena mencionar que el *cross-over* no estaba permitido a la progresión, lo que hace que el resultado obtenido en términos de SG sea consistente y no sesgado por esta circunstancia. No obstante, está reportado que el 45% de los pacientes que recibieron pembrolizumab han recibido terapias antineoplásicas sucesivas frente a un 47% en el grupo que recibió solo quimioterapia, siendo quimioterapia la más frecuente (43% en el grupo de pembrolizumab; 44% en el grupo de quimioterapia), e inmunoterapia en un 8% en el grupo de pembrolizumab y un 9% de los pacientes del grupo control. Se debe destacar que tan solo un 17% del total de los pacientes recibieron un antiangiogénico, cuando está descrito que ramucirumab en combinación con un taxano o en monoterapia es la segunda línea estándar a nivel mundial (30, 31).

El tratamiento estándar recomendado en primera línea para los pacientes con ADC gástrico o de la UGE localmente avanzado irresecable o metastásico es la administración de un doblete quimioterapéutico a base de una fluoropirimidina (5FU o capecitabina) y un derivado de platino (cisplatino u oxaliplatino). La combinación de tres fármacos de quimioterapia (docetaxel, fluoropirimidina y platino) se ha explorado en este escenario, demostrando ser superior a los dobletes, en pacientes seleccionados sin comorbilidades, en tasa de respuesta y SG a expensas de una mayor toxicidad, por lo que su uso está cuestionado. Además, no se ha realizado una comparación directa frente a inmunoterapia con quimioterapia, por lo que no se pueden obtener conclusiones de la eficacia de un estudio frente a otro.

Es importante destacar que el esquema estándar de quimioterapia en primera línea de CG sin sobreexpresión de HER-2 proviene de ensayos clínicos de fase 3 realizados en la década de 1990. Además, el último fármaco aprobado fue el trastuzumab en 2009 en pacientes con cánceres HER-2 positivo.

La elección del comparador se considera adecuada, ya que permite la elección de dos esquemas de quimioterapia ampliamente utilizados en primera línea (fluorouracilo con cisplatino o bien capecitabina con oxaliplatino, esquema CAPOX).

Se consideran adecuados los factores de estratificación empleados en este estudio: región geográfica (Europa occidental, Israel, Norteamérica, y Australia vs. Asia vs. resto del mundo), PD-L1 por puntuación CPS (<1 vs. ≥ 1), y elección del investigador en cuanto al esquema de quimioterapia (fluorouracilo con cisplatino versus. capecitabina con oxaliplatino). La variable clínica que puede ser útil para la estratificación, es el PS-ECOG 0 vs. 1, ya que se trata de uno de los factores pronósticos más importantes en oncología en general y en el ADC gástrico en particular, estando directamente relacionado con la mejor tolerancia al tratamiento antineoplásico y a la supervivencia por cáncer. Existe incertidumbre para pacientes ECOG 2 puesto que no fueron incluidos en el ensayo clínico.

Las características basales clínicas de los pacientes incluidos en el estudio están bien balanceadas, lo que permite realizar un análisis de supervivencia por subgrupos de pacientes con resultados interesantes. La edad y sexo de los pacientes refleja la población general, así como la incidencia de localización de tumor primario y de metástasis, que se corresponde con los pacientes de la práctica clínica habitual.

Los resultados obtenidos en el estudio KEYNOTE-859 demostraron diferencias estadísticamente significativas en la SG a favor del grupo de pembrolizumab combinado con quimioterapia en la población ITT (superando los 12 meses de mediana en SG), sin embargo, es importante destacar que la magnitud de beneficio de combinar pembrolizumab con quimioterapia es mayor a mayor expresión de PD-L1, por el contrario, en aquellos pacientes sin expresión de PD-L1 (CPS <1) parecen no beneficiarse de combinar pembrolizumab con quimioterapia y, aunque el escaso número de pacientes PD-L1 negativo (22%) podría limitar los resultados, parecen consistentes con los resultados obtenidos previamente en otro estudio de inmunoterapia en primera línea (estudio CheckMate 649 con nivolumab).

Aproximadamente el 60% de pacientes incluidos en el estudio Checkmate 649 tenían expresión de PD-L1 CPS ≥ 5 y en el estudio Keynote-859, el 78% de los pacientes presentaban expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 y el 35% PD-L1 CPS ≥ 10 .

El análisis de la población con expresión baja de PD-L1 fue realizado post-hoc, por lo que supone una limitación a la hora de interpretar estos resultados. No obstante, la ausencia de beneficio en el subgrupo CPS < 1 no resulta sorprendente, ya que va en la misma línea que otros estudios de inmunoterapia en este escenario “estudio CheckMate 649” (19). Otro aspecto que se debe de tener en cuenta es el pequeño número de pacientes en determinadas poblaciones, como en aquellos con MSI-H, por lo que el beneficio mayor en este grupo debemos correlacionarlo con resultados de otros estudios y de acuerdo con una justificación biológica plausible.

Por otro lado, los pacientes con HER-2 positivo fueron excluidos de su participación en el estudio, por lo que no podemos sacar conclusiones en este grupo de pacientes, que alcanza el 15-20% de los tumores gástricos avanzados o metastásicos. No obstante, hay un estudio fase III específico en esta población que emplea pembrolizumab y trastuzumab en combinación con quimioterapia “estudio KEYNOTE-811” (28), mostrando un beneficio de la combinación con inmunoterapia en esta subpoblación.

El beneficio de añadir pembrolizumab en esta indicación no se ha estudiado en pacientes con PS 2 o superior. Los pacientes en los que se presenta MSI-H, aunque escasamente representados, obtienen un beneficio relevante.

Desde el punto de vista de la seguridad, la combinación de pembrolizumab con quimioterapia no mostró EA desconocidos hasta el momento. Se trata de un fármaco de inmunoterapia de uso común en oncología en otros tipos tumorales, y actualmente hay una amplia experiencia de uso y un gran conocimiento de las reacciones adversas inmunomediadas que permiten un adecuado manejo en la práctica clínica habitual. La incidencia de EAs totales es alta en ambos grupos de tratamiento (99% y 98%), siendo grado 3 o mayor en un tercio de los pacientes, aproximadamente, y al tratarse de náuseas, diarrea y anemia los más comunes, probablemente estén en relación con la propia quimioterapia, por ser efectos de clase. En cuanto a la toxicidad inmunorrelacionada, esta presenta más incidencia en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia.

En el tratamiento de ADC gástrico o tumores de la UGE avanzado se dispone de otro fármaco de inmunoterapia que se ha estudiado en primera línea en combinación con quimioterapia. Se trata de nivolumab combinado con quimioterapia, cuya eficacia y seguridad se ha evaluado en el estudio CHECKMATE-649 (19). CHECKMATE-649 es un ensayo clínico fase III, aleatorizado y abierto que ha demostrado beneficio al añadir nivolumab al tratamiento estándar con quimioterapia (CAPOX o FOLFOX), incluyendo también aquellos pacientes con ADC de esófago distal (no incluidos en el estudio KEYNOTE-859). Se incluyeron todos los valores de expresión de PD-L1, aunque su objetivo principal fue la evaluación de SG y SLP en aquellos pacientes con CPS ≥ 5 . La mediana de SG en este subgrupo fue de 14,4 meses para la combinación de nivolumab con quimioterapia, frente a 11,1 meses en el grupo control (HR 0,70 IC 95% 0,61-0,81), y la SLP mostró también beneficio de la combinación (8,3 vs. 6,1 meses, HR 0,70 IC 95% 0,60-0,81). La TRO fue del 60% para el grupo experimental, frente a 45% en grupo control. La indicación europea para Nivolumab en combinación con quimioterapia se restringe a pacientes con expresión de PD-L1 por CPS ≥ 5 , ya que es el subgrupo de pacientes que ha mostrado mayor beneficio. Su autorización ha llevado a que las guías europeas incluyan a nivolumab como recomendación IA en este escenario. La escala ESMO-MCBS v1.1 le ha otorgado una puntuación de 4.

El estudio KEYNOTE-590 llevado a cabo con pembrolizumab más quimioterapia estándar en carcinoma de esófago avanzado o metastásico, incluye, además de carcinomas escamosos de esófago, adenocarcinomas distales de esófago o tumores de la UGE (26,8% del total, siendo el 12% de localización primaria en UGE), cuya patogenia es muy similar al CG. Este es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó pembrolizumab combinado con quimioterapia (cisplatino y fluorouracilo) en pacientes con tumor avanzado irresecable o metastásico, HER-2 negativo (33). Los resultados del estudio demostraron diferencias estadísticamente significativas en la SG a favor de pembrolizumab en pacientes con tumores que expresan PD-L1 CPS ≥ 10 , con una mediana de SG de 13,4 meses con inmunoterapia y quimioterapia frente a 9,4 meses en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia

(HR 0,62 IC 95% 0,49-0,78). La SLP también resultó favorable a la combinación, con una mediana de 7,5 vs 5,5 meses (HR 0,51 IC 95% 0,41-0,65), así como otros parámetros de eficacia como la TRO y la duración de la respuesta. Estos resultados han llevado a que pembrolizumab sea aprobado por la FDA y la EMA en este contexto. En el caso de la autorización europea, su uso incluye a pacientes con carcinoma de esófago avanzado irreseccable o metastásico en primera línea de tratamiento en combinación con quimioterapia en aquellos pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 . Las guías ESMO lo han introducido en su algoritmo de manejo para este escenario, con un nivel de evidencia IIC, y la escala ESMO-MCBS v1.1 le ha otorgado una puntuación de 4.

Actualmente hay en marcha otras iniciativas de estudios de diversas combinaciones de inmunoterapia con quimioterapia, doble inmunoterapia (antiPD-1 con antiCTLA4), o inhibidores de otros puntos de control inmune (antiLAG-3) de los que esperamos resultados próximamente. También se están probando estrategias de combinación de inmunoterapia con quimioterapia en otros escenarios, tales como el contexto perioperatorio. En caso de tumores no metastásicos resecables, la terapia sistémica estándar incluye el uso de quimioterapia perioperatoria (previa a la cirugía y posterior a la misma) de acuerdo con resultados de beneficio en SG frente a otras estrategias (estudio MAGIC, estudio FLOT4) (33,34). Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes presentan una recaída en los primeros años de seguimiento. El foco está actualmente puesto en la combinación de inmunoterapia con quimioterapia en este ámbito perioperatorio (estudio MATTERHORN) (35), incluso seleccionando a pacientes con biomarcadores de respuesta a inmunoterapia (tumores dMMR, estudio NEONIPIGA, estudio INFINITY) (36, 37).

La escala ESMO-MCBS (*ESMO – Magnitude of Clinical Benefit Scale*) versión 1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, aplicando la escala, se ha obtenido una valoración de “4” en una escala de 1 a 5 (se considera que valores 4 y 5 se corresponden con una magnitud sustancial de beneficio clínico), teniendo en cuenta el beneficio observado, en la población con PD-L1 CPS ≥ 1 , en SG en el estudio “KEYNOTE-859”. Siendo la SG del grupo placebo más quimioterapia de 11,4 meses (inferior a 12 meses), aumenta la mediana de SG 1,6 meses (HR 0,74 (0,65-0,84), con un incremento del 12% de supervivencia a los dos años (pasando de 18% a 30%).

La combinación de pembrolizumab con quimioterapia ha demostrado superioridad frente a la terapia estándar en la práctica clínica habitual como tratamiento de primera línea en pacientes con ADC gástrico o de la UEG localmente avanzado irreseccable o metastásico HER-2 negativo con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 , por tanto, presenta un beneficio clínico para la población diana de dicha indicación.

Conclusión

Los resultados de eficacia en que se basa la indicación autorizada provienen del estudio “KEYNOTE-859”. El estudio KEYNOTE-859 es un ensayo clínico fase III, de superioridad, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, que ha demostrado que la combinación de pembrolizumab con quimioterapia mejora de forma estadísticamente significativa la SG y la SLP en pacientes con CG o UGE avanzado irreseccable o metastásico no tratados previamente, con buen estado funcional, HER-2 negativo y con expresión de PD-L1 medida por CPS ≥ 1 . La variable principal en términos de SG consiguió resultados estadísticamente significativos (HR 0,74 [IC 95% 0,65, 0,84] $p < 0.0001$). La variable secundaria SLP también consiguió resultados estadísticamente significativos (HR 0,72 [IC 95% 0,63 - 0,82] $p < 0.0001$).

En relación a la seguridad, la incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos. No se dispone de resultados que describan la eficacia ni la toxicidad en subgrupos de pacientes con especial mal pronóstico, tales como aquellos con estado funcional basal ≥ 2 , metástasis en SNC activas, infecciones virales tales como hepatitis B, C o VIH, diagnosticados de patologías autoinmunes activas, o condiciones médicas que requieran un tratamiento inmunosupresivo. Los eventos adversos más frecuentes fueron: náuseas (46,4%), anemia (41,9%), diarrea (35,7%), vómitos (33,6%), disminución del apetito (29,4%), disminución del recuento de plaquetas (25,2%), fatiga (25,1%), síndrome de eritrodismetasia palmoplantar (24,8%) e incremento de aspartato aminotransferasa (23,4%). Dentro de los EA de grado

≥ 3 relacionados con el tratamiento, la incidencia fue mayor en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia (59,4%) en comparación con el grupo de quimioterapia (51,1%). En general, el perfil de toxicidad de pembrolizumab fue consistente con lo observado en estudios previos.

Los resultados del ensayo clínico pivotal han demostrado superioridad frente a la terapia estándar con quimioterapia utilizada en la práctica clínica habitual, con una ganancia de 1,6 meses en la SG y un incremento del 12% en la tasa de supervivencia global a los dos años (pasando de 18% a 30%) en la población cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS ≥ 1 . Con los datos disponibles, pembrolizumab en combinación con quimioterapia estándar (basada en fluoropirimidinas y platino) es una opción preferente frente a la quimioterapia sola en primera línea en pacientes con CG o UGE avanzado irresecable o metastásico HER-2 negativos cuyos tumores presenten una expresión de PD-L1 por CPS ≥ 1 . Frente a la combinación de nivolumab con quimioterapia, indicado en pacientes adultos con ADC gástrico, de la UEG o de esófago avanzado o metastásico HER-2 negativo, cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 5 , es una opción de tratamiento ya que no es posible establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica por la ausencia de comparaciones directas o indirectas.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares. Opciones de tratamiento de primera línea en cáncer gástrico o de la UGE metastásico o localmente avanzado irresecable HER-2 negativo; PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

Nombre	Pembrolizumab + Quimioterapia (QT)	Nivolumab + Quimioterapia (QT)	Quimioterapia (QT) estándar			
Presentación	Pembrolizumab 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.	Nivolumab 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.	Fluorouracilo 50 mg/ml solución inyectable o para perfusión.	Capecitabina 150 mg, 300 mg y 500 mg comprimidos recubiertos con película.	Cisplatino 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión.	Oxaliplatino 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión.
Posología	La dosis recomendada es de 200 mg de pembrolizumab, en combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino administrado cada 3 semanas o 400 mg de pembrolizumab en combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino administrado cada 6 semanas.	La dosis recomendada es de 360 mg de nivolumab en combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino administrado cada 3 semanas o 240 mg de nivolumab en combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino administrado cada 2 semanas.	Esquema PF (5-fluorouracilo 800mg/m ² IV días 1-5 y cisplatino IV 80mg/m ² día 1, cada 3 semanas) (estudio KEYNOTE-859)	Esquema CAPOX (capecitabina 1000mg/m ² oral cada 12 horas días 1-14 y oxaliplatino 130mg/m ² IV día 1, cada 3 semanas). (estudio KEYNOTE-859)	Esquema PF (5-fluorouracilo 800mg/m ² IV días 1-5 y cisplatino IV 80mg/m ² día 1, cada 3 semanas) (estudio KEYNOTE-859)	Esquema CAPOX (capecitabina 1000mg/m ² oral cada 12 horas días 1-14 y oxaliplatino 130mg/m ² IV día 1, cada 3 semanas). (estudio KEYNOTE-859)
Indicación aprobada en FT o no	Pembrolizumab en combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico, cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1 .	Nivolumab en combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado o metastásico HER-2 negativo, cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 5 .	Fluorouracilo está indicado (entre otros) para el tratamiento de: -Cáncer gástrico avanzado	Capecitabina está indicado (entre otros) para el tratamiento de: - En primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.		

Efectos adversos	Muy frecuentes: anemia, neutropenia, trombocitopenia, hipotiroidismo, hipocalcemia, apetito disminuido, insomnio, neuropatía periférica, cefalea, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, alopecia, prurito, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, astenia, pirexia, elevación de las transaminasas.	Muy frecuentes: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, disminución del apetito, hiperglucemia, hipoglucemia, hypoalbuminemia, neuropatía periférica, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, dolor musculoesquelético, fatiga, pirexia, edema, hipocalcemia, elevación de las transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina total, hiponatremia, elevación de la amilasa y lipasa, hipomagnesemia, hipopotasemia, elevación de la creatinina, hiperpotasemia.	Muy frecuentes: mielodepresión, anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, broncoespasmo, inmunodepresión, infecciones, faringitis, hiperuricemia, anomalías isquémicas en el ECG, inflamación de las mucosas, anorexia, diarrea, náuseas, vómitos, alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, retraso en la cicatrización de heridas, epistaxis, astenia, fatiga.	Muy frecuentes: gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal y trombosis/embolismo.	Muy frecuentes: hematológicas (leucopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), trastornos del oído (deterioro auditivo), trastornos renales (fallo renal, nefrotoxicidad, hiperuricemia) y fiebre.	Muy frecuentes: gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicos (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicos (neuropatía sensorial periférica aguda y de acumulación de dosis).
Utilización de recursos	Administración hospitalaria.	Administración hospitalaria	Administración hospitalaria	-	Administración hospitalaria.	Administración hospitalaria.
Conveniencia	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administración oral	Administración intravenosa	Administración intravenosa

Tabla A2. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-859 para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 1)

ENSAYO CLÍNICO KEYNOTE-859		
Variable evaluada en el estudio	Pembrolizumab + Quimioterapia basada en fluoropirimidina + platino n=618	Placebo + Quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino n=617
Variable principal:		
Supervivencia global (SG)		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	464 (75%)	526 (85%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	13,0 (11,6-14,2)	11,4 (10,5-12,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) ^{\$} (IC del 95%)	0,74 (0,65, 0,84)	
Valor de p [‡]	<0,0001	
Tasa de SG a 12 meses, % (IC 95%)	52,4 (48,4 - 56,3)	45,7 (41,7 - 49,6)
Tasa de SG a 24 meses, % (IC 95%)	29,6 (25,9 - 33,3)	17,7 (14,7 - 21,0)
Tasa de SG a 30 meses, % (IC 95%)	23,9 (20,3 - 27,6)	12,3 (9,6 - 15,4)
Variables secundarias:		
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	443 (72%)	483 (78%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	6,9 (6,0 - 7,2)	5,6 (5,4 - 5,7)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) ^{\$} (IC del 95%)	0,72 (0,63 - 0,82)	
Valor de p [‡]	< 0,0001	
Tasa de SLP a 12 meses, % (IC 95%)	29,4 (25,5 - 33,3)	18,4 (15,1 - 21,9)
Tasa de SLP a 24 meses, % (IC 95%)	19,5 (16,1 - 23,2)	7,9 (5,3 - 11,0)
Tasa de respuesta objetiva (TRO)		
TRO ^{&} (IC del 95%)	52,1 % (48,1 - 56,1)	42,6 % (38,7 - 46,6)
Respuesta completa n (%)	61 (9,9%)	36 (5,8%)
Respuesta parcial n (%)	261 (42,2%)	227 (36,8%)
Enfermedad estable n (%)	194 (31,4%)	243 (39,4%)
Progresión de la enfermedad n (%)	54 (8,7%)	64 (10,4%)
Valor de p [£]	0,00041	
Duración de la respuesta		
Número de respondedores	322	263
Mediana en meses* (rango)	8,3 (1,2+, 41,5+)	5,6 (1,3+, 34,2+)
Duración ≥ 12 meses (%)	41%	26%

*Basado en la estimación de Kaplan-Meier

^{\$}Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

[‡]Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

[&]Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

[£]Valor de p unidireccional basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado

Tabla A3. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-859 para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 10)

ENSAYO CLÍNICO KEYNOTE-859		
Corte de datos: fecha 3 de octubre de 2022		
Variable evaluada en el estudio	Pembrolizumab + Quimioterapia basada en fluoropirimidina + platino n=279	Placebo + Quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino n=272
Variable principal:		
Supervivencia global (SG)		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	188 (67,4%)	226 (83,1%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	15,7 (13,8 – 19,3)	11,8 (10,3 -12,7)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) § (IC del 95%)	0,65 (0,53 – 0,79)	
Valor de p ±	<0,0001	
Tasa de SG a 12 meses, % (IC 95%)	60,6 (54,6, 66,0)	47,8 (41,7 – 53,6)
Tasa de SG a 24 meses, % (IC 95%)	37,9 (32,0 - 43,7)	20,9 (16,2 – 26,1)
Tasa de SG a 30 meses, % (IC 95%)	32,4 (26,6 - 38,3)	16,5 (12,0 – 21,6)
Variables secundarias:		
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	190 (68,1%)	210 (77,2%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	8,1 (6,8 – 8,5)	5,6 (5,4 - 6,7)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) § (IC del 95%)	0,62 (0,51 – 0,76)	
Valor de p ±	< 0,0001	
Tasa de SLP a 12 meses, % (IC 95%)	36,6 (30,5 – 42,6)	20,0 (14,9 - 25,5)
Tasa de SLP a 24 meses, % (IC 95%)	25,4 (20,0 – 31,2)	7,7 (4,2 – 12,5)
Tasa de respuesta objetiva (TRO)		
TRO [‡] (IC del 95%)	60,6 (54,6 – 66,3)	43,0 (37,1 – 49,1)
Respuesta completa n (%)	36 (12,9%)	14 (5,1%)
Respuesta parcial n (%)	133 (47,7%)	103 (37,9%)
Enfermedad estable n (%)	70 (25,1%)	70 (25,1%)
Progresión de la enfermedad n (%)	24 (8,6%)	28 (10,3%)
Valor de p [‡]	0.00002	
Duración de la respuesta		
Número de respondedores	169	117
Mediana en meses* (rango)	10,9 (1,2+ - 41,5+)	5,8 (1,4+ - 31,2+)

*Basado en la estimación de Kaplan-Meier

§Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

±Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

‡Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

‡Valor de p unidireccional basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado

Tabla A4. Resumen de eficacia para los subgrupos de tumores que expresan PD-L1 CPS ≥ 1 a <10 y CPS ≥ 10

ENSAYO CLÍNICO KEYNOTE-859				
Variable evaluada en el estudio	PD-L1 CPS ≥ 1 a <10		PD-L1 CPS≥10	
	Pembrolizumab + Quimioterapia n=337	Placebo + Quimioterapia n=345	Pembrolizumab + Quimioterapia n= 279	Placebo + Quimioterapia n=272
Variable principal:				
Supervivencia global (SG)				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	274 (81,3)	300 (87,0)	188 (67,4)	226 (83,1)
Mediana en meses* (IC del 95%)	11,1 (10,2 a 12,2)	10,9 (9,9 a 12,0)	15,7 (13,8 a 19,3)	11,8 (10,3 a 12,7)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) § (IC del 95%)	0,83 (0,70 a 0,98)		0,65 (0,53, 0,79)	
Valor de p ±	<0,0134		<0,0001	
Variables secundarias:				
Supervivencia libre de progresión (SLP)				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	252 (74,8)	273 (79,1)	190 (68,1)	210 (77,2)
Mediana en meses* (IC del 95%)	5,9 (5,6 a 7,0)	5,6 (5,3 a 5,7)	8,1 (6,8 a 8,5)	5,6 (5,4 a 6,7)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC del 95%)	0,83 (0,70 a 0,99)		0,62 (0,51 a 0,76)	
Valor de p ±	<0,0170		<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)				
TRO [§] (IC del 95%)	45,1 (39,7 a 50,6)	42,3 (37,0 a 47,7)	60,6% (54,6 a 66,3)	43,0% (37,1 a 49,1)
Diferencia (%)	2,8		17,6	

*Basado en la estimación de Kaplan-Meier

[§]Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

[‡]Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

Tabla A5. Resumen de eficacia para los subgrupos de tumores que expresan PD-L1 CPS ≥ 1 a < 5 y CPS ≥ 5 a < 10

ENSAYO CLÍNICO KEYNOTE-859				
Variable evaluada en el estudio	PD-L1 CPS ≥ 1 to < 5		PD-L1 CPS ≥ 5 to < 10	
	Pembrolizumab + Quimioterapia n=239	Placebo + Quimioterapia n=229	Pembrolizumab + Quimioterapia n= 110	Placebo + Quimioterapia n=121
Variable principal:				
Supervivencia global (SG)				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	195 (81,6)	201 (87,8)	88 (80,0)	103 (85,1)
Mediana en meses* (IC del 95%)	11,5 (10,3 a 13,5)	11,1 (9,7 a 12,0)	10,2 (8,2 a 12,1)	10,7 (9,5 a 13,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) * (IC del 95%)	0,78 (0,64 a 0,95)		0,94 (0,71 a 1,25)	
Valor de p **	0,0075		0,3323	
Variables secundarias:				
Supervivencia libre de progresión (SLP)				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	180 (75,3)	183 (79,9)	80 (72,7)	94 (77,7)
Mediana en meses (IC del 95%)	6,7 (5,6 a 7,1)	5,6 (5,2 a 5,7)	5.7 (4.3, 7.3)	5.6 (4.6, 6.9)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC del 95%)*	0,78 (0,64 a 0,96)		0,93 (0,69 a 1,25)	
Valor de p **	0,0107		0,3207	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)				
TRO& (IC del 95%)	47,3 (40,8 a 53,8)	40,2 (33,8 a 46,8)	40,0 (30,8 a 49,8)	47,1 (38,0 a 56,4)
Diferencia (%)	7,1 (-1,9 a 16,0)		-7,1 (-19,7 a 5,7)	

*Basado en el modelo de regresión cox no estratificado

**Valor de p unidireccional basado en la prueba log-rank

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Stomach.Global Cancer Observatory: Cancer Today. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/7-stomach-fact-sheet.pdf>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. Disponible en: LAS_CIFRAS_DEL_CÁNCER_EN_ESPAÑA_2024.pdf
3. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). Clin Trans Oncol. 2020;22(2):236-244. doi: 10.1007/s12094-019-02259-9.
4. Waldum HL, Fossmark R. Types of Gastric Carcinomas. Int J Mol Sci. 2018 Dec 18;19(12):4109. doi: 10.3390/ijms19124109.
5. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. Br J Surg. 1999 Apr;86(4):529-35. doi: 10.1046/j.1365-2168.1999.01082.x
6. Olefson S, Moss SF. Obesity and related risk factors in gastric cardia adenocarcinoma. Gastric Cancer. 2015 Jan;18(1):23-32 doi: 10.1007/s10120-014-0425-4.
7. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20: 633-649. doi: 10.1016/j.bpg.2006.04.008.
8. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. Asian Pac J Cancer Prev. 2018 Mar 27;19(3):591-603. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.3.591.
9. Slavin TP, Weitzel JN, Neuhausen SL, Schrader KA, Oliveira C, Karam R. Genetics of gastric cancer: what do we know about the genetic risks? Transl Gastroenterol Hepatol. 2019 Jul 29;4:55. doi: 10.21037/tgh.2019.07.02.
10. Peyroteo M, Martins PC, Canotilho R, Correia AM, Baía C, Sousa A, Brito D, Videira JF, Santos LL, de Sousa A. Impact of the 8th edition of the AJCC TNM classification on gastric cancer prognosis-study of a western cohort. Ecancermedicalscience. 2020 Oct 15;14:1124. doi: 10.3332/ecancer.2020.1124
11. NCCN Gastric Cancer Guideline. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
12. Gastric Cancer Guideline. European Society for Medical Oncology. ESMO <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline/metastatic-disease/metastatic-disease/first-line>.
13. Lordick F, Candia Montero L, Castelo-Branco L, Pentheroudakis G, Sessa C, Smyth E. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022 Oct;33(10):1005-1020.
14. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). Japanese Gastric Cancer Association. Volume 26, pages 1–25, (2023). Published: 07 November 2022.
15. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). ClinTranslOncol. 2020;22(2):236-244. doi:10.1007/s12094-019-02259-9
16. Muro K, Lordick F, Tsushima T, Pentheroudakis G, Baba E, Lu Z, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2019 Jan 1;30(1):34-43. doi: 10.1093/annonc/mdy498.
17. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):687-97).
18. Harada K, Zhao M, Shanbhag N, Baba H, Ajani JA. Palliative care for advanced gastric cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2020 Jul;20(7):575-580). doi: 10.1080/14737140.2020.1781620.
19. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.

20. European Public Assessment Report (EPAR) Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/opdivo-h-c-003985-ii-0096-epar-assessment-report-variation_en.pdf
21. Ficha técnica de Pembrolizumab. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
22. European Public Assessment Report (EPAR) Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
23. Tabernero J, Bang Yung-Jue, Van Cutsem E, S Fuchs C, Yuriy Janjigian Y, Bhagia P, Li K, Adelberg D, Kui Qin S. KEYNOTE-859: A Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncol.* 2021 Mar; 17(22): 2847–2855. Doi: 10.2217/fo-2021-0176
24. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Nov;24(11):1181-1195. Doi:org/10.1016/S1470-2045(23)00515-6.
25. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021 Jun 1;7(6):895-902. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0275.
26. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(9):929-938). doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.519.
27. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Yanez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin SK, Van Cutsem E, Tabernero J, Li K, Shih CS, Bhagia P, Rha SY; KEYNOTE-811. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023 Dec 9;402(10418):2197-2208. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0.
28. Highlights of prescribing information, FDA. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-chemotherapy-her2-negative-gastric-or-gastroesophageal-junction>
29. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95/Rev. 6.
30. H. Wilke, K. Muro, E. van Cutsem, S.C. Oh, G. Bodoky, Y. Shimada, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 15 (2014), pp. 1224 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
31. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:31-39.
32. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021 Aug 28;398(10302):759-771
33. D. Cunningham, W.H. Allum, S.P. Stenning, J.N. Thompson, C.J. Van de Velde, M. Nicolson, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.*, 355 (2006), pp. 11-20 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
34. Salah-Eddin Al-Batran, Nils Homann, Claudia Pauligk, Thorsten O Goetze, Johannes Meiler, Stefan Kasper, Hans-Georg Kopp, Frank Mayer, Georg Martin Haag, Kim Luley, Udo Lindig, Wolff Schmieg, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 11.
35. Yelena Y Janjigian, Eric Van Cutsem, Kei Muro, Zev Wainberg, Salah-Eddin Al-Batran, Woo Jin Hyung, Daniela Molena, Michelle Marcovitz, Dario Ruscica, Scott H Robbins, Alejandra Negro, Josep Tabernero. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer. *Future Oncol.* 2022 Jun;18(20):2465-2473. doi: 10.2217/fo-2022-0093. Epub 2022 May 10.
36. Romain Cohen, Thomas Pudlarz, Marie-Line Garcia-Larnicol, Dewi Vernerey, Xavier Dray, Léa Clavel, Marine Jary, Guillaume Piessen, Aziz Zaanani, Thomas Aparicio, Christophe Louvet, Christophe Tournigand, Benoist Chibaudel, David Tougeron, Rosine Guimbaud, Jaafar Benouna, Antoine Adenis, Harry Sokol, et al. Localized MSI/dMMR gastric cancer patients, perioperative immunotherapy

instead of chemotherapy: The GERCOR NEONIPIGA phase II study is opened to recruitment. Bull Cancer. 2020 Apr;107(4):438-446. doi: 10.1016/j.bulcan.2019.11.016. Epub 2020 Feb 10.

37. Pietrantonio F, Raimondi Alessandra, Lonardi Sara, Murgioni Sabina, Cardellino Giovanni Gerardo Tamberi Stefano, Strippoli Antonia, et al. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC). J Clin Oncol. 2023; 41:4_suppl, 358-358.
38. Ficha técnica oxaliplatino, CIMA. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
39. Ficha técnica capecitabina CIMA Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
40. Ficha técnica cisplatino, CIMA. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
41. Ficha técnica fluorouracilo, CIMA. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>