INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-299/V1/18072024

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

Fecha de publicación: 18 de julio de 2024

Índice

Introducción 1
Pembrolizumab (Keytruda®) 3
Farmacología 3
Eficacia 4
Seguridad 6
Eventos adversos de especial interés 7
Seguridad en poblaciones especiales 8
Discusión 9
Conclusión 11
Grupo de expertos 13
Anexo 14
Referencias 16

Introducción

El cáncer gástrico se forma en el estómago. La mayoría comienza en las células de la capa interna del estómago (la mucosa). La mayoría de estos tumores son adenocarcinomas y representan el 90 % de los casos de cánceres gástricos. Otros tipos de tumores gástricos incluyen a los linfomas gástricos (la mayoría linfoma no Hodgkin); tumores del estroma gastrointestinal o GIST y tumores neuroendocrinos (1).

En el cáncer de esófago (CE) se describen dos tipos principales histológicos, el carcinoma escamoso o epidermoide (CEE) y el adenocarcinoma. El CEE predomina en el tercio medio y superior del esófago, sus principales factores de riesgo incluyen el hábito tabáquico y el consumo excesivo de alcohol y, en los últimos años su incidencia, sobre todo en países occidentales, está descendiendo. Por el contrario, el adenocarcinoma de esófago se localiza con mayor frecuencia en el tercio inferior. Los principales factores de riesgo son la obesidad, el reflujo gastroesofágico y la enfermedad de

Barret y, su incidencia está aumentado en las últimas décadas, ésta ha visto su incidencia aumentada en las últimas décadas (2).

La unión gastroesofágica (UGE) es un área anatómica que se puede definir como la frontera que separa el epitelio del esófago del epitelio de la mucosa gástrica y que se comporta como un verdadero esfínter (3), pero no siempre es fácil encuadrarla. Fueron Siewert y Stein quienes describieron una de las clasificaciones topográficas más utilizadas para definir la localización de este tipo de tumores. Aproximadamente el 60% de los casos de adenocarcinoma distal de esófago o de la unión gastroesofágica presentan evidencia de esófago de Barret. Esta condición es dos veces más prevalente en varones que en mujeres, y su frecuencia se incrementa con la edad. Pese a asociarse con la enfermedad por reflujo crónico, su verdadera causa es desconocida (¡Error! Marcador no definido.).

El cáncer gástrico (CG) fue uno de los cánceres más diagnosticados en el año 2020 a nivel mundial, con más de un millón de casos. Es la cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer y el quinto en incidencia según los casos de ese mismo año (4). El CE es la sexta causa más frecuente de muerte por cáncer y el octavo en incidencia a nivel mundial, según datos del año 2020. Si se estima la incidencia para el año 2040, se observa un incremento del 66,3% para el CG y del 63,5% para el CE (5).

A nivel europeo, el CG alcanzó el 2,8% de todos los diagnósticos en esta patología (excluyendo los tumores cutáneos de tipo no melanoma); y el 4,1% de las muertes por cáncer en el año 2020 (6). Por otro lado, en el año 2022, el CE fue diagnosticado en casi 30000 personas en la Unión Europea y se produjeron 26000 muertes por esta causa (7).

En España, la incidencia estimada para 2024 de CG es de 6868 casos (4065 en varones y 2803 en mujeres), y para CE de 2269 (1850 en varones y 419 en mujeres), datos que continúan en la línea de la incidencia que se estimó en el año 2023. En el año 2022 fallecieron en España 4757 personas (2854 hombres y 1903 mujeres) por CG y 1847 muertes por CE (1534 en hombres y 313 en mujeres) (8).

Aunque actualmente no está claro qué produce el adenocarcinoma gástrico, se han identificado varios factores de riesgo: factores ambientales (como la presencia de H. pylori); de estilos de vida (la nutrición, el tabaco o el sedentarismo) y factores que no se pueden modificar entre los que se encuentran la edad (la mayor incidencia aparece en la séptima década de vida) o el sexo (existe una mayor prevalencia en hombres que en mujeres)(1).

Para obtener un tratamiento óptimo para el cáncer gástrico-esofágico es necesario tener en cuenta muchos aspectos, entre los que se encuentran:

- Información sobre el paciente: historial médico, resultados de la exploración física, estado de salud general, resultados de las pruebas de imagen, estado psicológico, apoyo social...
- Información sobre el cáncer aportada a través de su estadificación. El adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico se caracteriza por clasificarse en el estadio IV (afectación a distancia) o cuando el tumor invade otras estructuras, tejidos y órganos que impide la resecabiliad quirúrgica.
- Evaluación de la biopsia, que aporta información sobre el tipo histológico y los biomárcadores moleculares necesarios para establecer el algoritmo terapéutico
- Biomarcadores entre los que se encuentran la determinación de PDL1, de proteínas MMR, HER2 o claudina. Estos elementos son importantes para las opciones de tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico-esofágico irresecable avanzado.

La única opción con fines curativos para el adenocarcinoma gástrico-esofágico es la cirugía. Cuando esto no es posible, porque el tumor es irresecable o mestastásico, los objetivos principales del tratamiento son paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. En esta fase, el tratamiento tiene como base regímenes sistémicos de

quimioterapia y terapias dirigidas. Los pacientes con CG irresecable o metastásico o localmente avanzado o de la UGE tienen un pronóstico bastante desfavorable, con un ratio de supervivencia a los 5 años del 10% (9). La elección del tratamiento en enfermedad avanzada está condicionada por los medicamentos utilizados en la adyuvancia, el intervalo libre de enfermedad, la sintomatología de la enfermedad y/o la localización de las metástasis, entre otros factores. Al igual que en el resto de los pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (10).

Las guías clínicas más relevantes en CG o de la UGE metastásico (11, 12,13, 14, 15, 16) recomiendan en primera línea como terapia estándar el uso un doblete de quimioterapia de un derivado de platino (tanto cisplatino como oxaliplatino son opciones adecuadas) y una fluoropirimidina (5-fluorouracilo o capecitabina). Aunque en términos de eficacia 5-FU y capecitabina son similares, 5-FU se prefiere cuando, por ejemplo, existen problemas de disfagia (por su administración en perfusión intravenosa), mientras capecitabina se administra de forma oral. La adición de un taxano al doblete de cisplatino y 5-fluorouracilo puede ser más efectivo y una opción aceptable sólo para aquellos pacientes con buen estado general y que necesiten una respuesta rápida, puesto que esta combinación tiene una alta toxicidad (16).

Además, el adenocarcinoma gástrico o de la UGE puede presentar una expresión aumentada de HER-2 (HER2 IHC 3+ o IHC 2+/FISH positivo). En estos casos, se recomienda la administración de trastuzumab de forma concomitante a la quimioterapia sistémica. Otros productos anti-HER2 como lapatinib y pertuzumab no han demostrado beneficio en la supervivencia global para esta indicación (16).

Pembrolizumab (Keytruda®)

El presente informe analiza la extensión de indicación de pembrolizumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER-2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1. Pembrolizumab también dispone de indicación en monoterapia para CG irresecable o metastásico con MSI-H/dMMR que ha progresado durante o después de al menos un tratamiento previo; y en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 (17).

Pembrolizumab se presenta en viales de 4 ml como concentrado para solución de perfusión de 25 mg/ml.

La dosis recomendada en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. El tratamiento se debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme ésta. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual, pero no se recomienda la reducción de la dosis. Al administrarse en combinación con quimioterapia intravenosa, se debe administrar primero pembrolizumab (17).

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte 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 los linfocitos T, que se ha demostrado que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas. Pembrolizumab potencia las respuestas de los linfocitos 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 (17).

Eficacia

Los datos de eficacia de pembrolizumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER-2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 provienen del ensayo clínico en fase III KEYNOTE– 811 (18).

Éste es un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), de dos brazos controlado, doble ciego, en el que se compara la eficacia y seguridad de pembrolizumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia frente a placebo con trastuzumab y quimioterapia (*standard of care*, SOC) en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER2 positivo, localmente avanzado, irresecable o metastásico que no han recibido ninguna terapia para el cáncer metastásico (19, 20).

Las variables primarias de eficacia son la SLP evaluada por un comité independiente (CI) utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1) y la SG. Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) evaluadas por el CI siguiendo los criterios RECIST versión 1.1. (21)

En relación a los criterios de inclusión, el protocolo (22) incluía, entre otros, mujeres y hombres mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado irresecable o metastásico con HER2 positivo no tratado previamente. También era necesario un estado de HER2 positivo, definido como IHQ 3+ o IHQ 2+ en combinación con positividad de ISH (o FISH), según una evaluación centralizada del tumor primario o metastásico. Otro criterio de inclusión era poseer un estado funcional de 0 a 1 según la escala ECOG en los 3 días previos a la primera dosis del tratamiento de ensayo; así como tener una esperanza de vida superior a 6 meses. La función cardiaca era importante controlarla debido al uso de trastuzumab y su conocida cardiotoxicidad. Igualmente, era necesario disponer de material para determinar el biomarcador PD-L1.

Por su parte, fueron criterios de exclusión: haber recibido previamente tratamiento para el CG o UGE avanzado irresecable o metastásico. Sí que se permitía a los participantes haber recibido tratamiento neoadyuvante o adyuvante previo si finalizó al menos 6 meses antes de la aleatorización y no existió indicio de progresión dentro de ese período. Tampoco se permitía participar a quién presentara otra neoplasia maligna conocida en progresión o con tratamiento activo en los últimos 5 años. No se admitía participar a los pacientes con una infección que requiriese terapia sistémica, con presencia de diarrea mal controlada, acumulación de líquido pleural, ascítico o pericárdico con necesidad de drenaje o de diuréticos en las 2 semanas previas a la inclusión, neuropatía periférica de grado > 1, trastorno psiquiátrico o por abuso de sustancias. Así como presencia de cardiopatía activa o clínicamente significativa. Tampoco tuvieron acceso al ensayo los pacientes con grave hipersensibilidad a pembrolizumab, trastuzumab, los agentes de la quimioterapia utilizada y/ o a sus excipientes, que hubieran pasado por un trasplante de tejido/órgano sólido, recibido una vacuna viva en los últimos 30 días o un tratamiento previo con anti-PD-1/PD-L1/PD-L2.

Los 698 participantes de la población con intención de tratar (ITT) se aleatorizaron (1:1) para recibir uno de los siguientes tratamientos: pembrolizumab + trastuzumab y quimioterapia (n=350) o trastuzumab y quimioterapia (n=348, de los cuales 346 recibieron tratamiento). El diseño global del estudio incluía, además de los pacientes comentados anteriormente, una cohorte específica japonesa de 40 sujetos, aleatorizada en dos brazos que recibieron, en vez de los regímenes de quimioterapia FP o CAPOX como la cohorte general, la pauta SOX (compuesto por S-1 (tegafur, CDPH) y oxaliplatino). Es necesario subrayar esta característica, pero este grupo se evaluó por separado del análisis estadístico principal de KEYNOTE-811.

La dosis de pembrolizumab que recibía el grupo experimental era de 200 mg en el día 1 de cada ciclo (de un total de 35) cada 3 semanas mediante infusión intravascular, hasta toxicidad intolerable, progresión de la enfermedad o cumplimentar un máximo de 35 ciclos. El grupo que recibió placebo seguía la misma posología que el grupo experimental. En relación al trastuzumab, ambos grupos recibieron una primera dosis de carga 8mg/kg y después 6

mg/kg como dosis de mantenimiento cada 3 semanas. Cada uno de los dobletes quimioterapéuticos seguía una posología distinta:

- CAPOX (recibido por el 85% de los participantes en ambos brazos)
  - Oxaliplatino: 130 mg/m^2 en el día 1 de cada ciclo cada 3 semanas, mediante perfusión de 2 horas.
  - Capecitabina: 1000 mg/m^2 en comprimidos dos veces al día, durante 14 días de cada ciclo.
- FP (recibido por aproximadamente el 15% de ambos brazos)
  - Cisplatino: 80 mg/m^2 en el día 1 de cada ciclo, cada 3 semanas, en infusión intravenosa.
  - 5-fluorouracilo: 800 mg/m^2/día de los días 1 al 5 de cada ciclo, cada 3 semanas, por perfusión intravenosa.

Los tratamientos continuaron hasta progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST v1.1, determinada mediante el CI, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses en el caso de pembrolizumab. Se realizó la evaluación del estado tumoral cada 6 semanas.

Para conseguir que los brazos de estudio se encontraran balanceados tras la aleatorización, previamente se llevó a cabo una estratificación de los pacientes, teniendo en cuenta: la distribución geográfica, estado de PD-L1 positivo (CPS ≥ 1) o negativo (CPS <1) y el régimen de quimioterapia (FP o CAPOX).

Se planificaron 3 análisis intermedios más uno al término del ensayo para evaluar las variables primarias: en el tercer análisis intermedio se realizaría la evaluación final de SLP y en el último análisis, la evaluación final de la SG. Los datos analizados en el estudio fase III KEYNOTE-811 que sirvieron de base para la autorización de la indicación que ocupa este informe provienen del segundo análisis intermedio (IA2), con fecha de corte de datos del 25 de mayo del 2022. Para entonces, se esperaba en SLP aproximadamente 542 eventos y se produjeron 484. Para la SG, en este análisis intermedio se predeterminaron al menos 401 eventos de muerte, y se produjeron 415 finalmente. La mediana de duración de seguimiento fue de 15,4 meses (21, 23).

Los datos basales de los sujetos analizados en el IA2 muestran una superioridad de hombres frente a mujeres (80,8% vs 19,2%) y una edad media general de 61 años, con un 43% de los participantes mayores de 65 años, en un rango de 19 a 85 años. Al ser una patología muy prevalente en Asia, el estudio tiene una representación del 34,4% de raza asiática, sin embargo, la raza mayoritaria es la blanca (61%), mientras que solo un 1,6% son de raza negra o afroamericana. Con respecto al estado funcional medido por la escala ECOG, el 58% presentaba ECOG 1 y el resto ECOG 0. La primera localización tras el diagnóstico en un 66,8% fue el adenocarcinoma de estómago, mientras que el adenocarcinoma de la UGE fue primera localización en un 33,2% de los sujetos de estudio. Por último, el estado de la enfermedad era metastásico en un 97,6%, mientras que solo un 2,4% presentaba enfermedad localmente avanzada.

Siguiendo los criterios de inclusión del estudio, 594 pacientes (85,1%) presentaba estado positivo de PD-L1 (CPS≥1) de acuerdo con el Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDxTM y 104 (14,9%) estado negativo, así como prácticamente el 100% expresaba HER2 positivo. De los 594 pacientes que expresaban estado positivo de PD-L1, el 95% (n=562) tenían tumores sin presencia de MSI-H, el 1% (n=8) tenían tumores MSI-H y en el 5% (n=35) se desconocía el estado.

Los datos del análisis primario de SLP evaluado por el CI siguiendo los criterios RECIST versión 1.1 y la SG en la cohorte general (n= 698) fueron recogidos hasta el 25 de mayo del 2022, como un análisis intermedio del estudio KEYNOTE-811. En este momento, aproximadamente 9 meses después de que fuera aleatorizado el último participante, se habían producido 484 eventos: 234 en el brazo experimental y 250 en el control, para la SLP. Los eventos se producían o por fallecimiento (10,3% en el grupo experimental frente al 9,5% en el grupo control) o por progresión de la enfermedad, que fue la causa mayoritaria (234 casos (66,9%) para pembrolizumab + SOC y 250 eventos (71,8%) para SOC). Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en favor de la cohorte experimental (HR: 0,72; IC 95%: 0,60 a 0,87, p= 0,0002),

con una mediana de 10, 0 meses (IC 95%: 8,6 a 11,7) para los pacientes que recibieron pembrolizumab frente a 8,1 meses (IC 95%: 7 a 8,5) en los pacientes que no lo hicieron, lo que supone una diferencia de 1,9 meses entre ambos grupos en la supervivencia libre de progresión.

Respecto a la variable SG, para la fecha de corte de los datos del IA2, se habían producido 202 eventos en el grupo de pembrolizumab + SOC y 213 eventos en el grupo de placebo. En este momento no se pudieron extraer conclusiones sobre la significación estadística de esta variable.

La indicación propuesta está restringida para pacientes que presenten estado PD-L1 positivo, considerando positivo la puntuación positiva combinada (CPS≥1). Los resultados principales de eficacia en el IA2 para el subgrupo especificado de pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 fueron estadísticamente significativos para la SLP (HR: 0,7; IC 95%: 0,58 a 0,85; p= 0,0001), con 199 eventos (67,0%) en el grupo experimental y 215 (73,0%) en el grupo control, con una mediana de SLP de 10,8 meses (IC 95%: 8,5 a 12,5) en el primer grupo y 7,2 meses (IC 95%: 6,8 a 8,4) en el segundo, respectivamente. Esto se traduce en 3,6 meses de diferencia en favor del grupo que recibió pembrolizumab + SOC. Por otro lado, la SG en la población CPS ≥ 1, a diferencia de la cohorte global ITT, sí que mostró beneficio a favor del brazo de pembrolizumab con quimioterapia (HR: 0,79; IC 95%: 0,64 a 0,98; p= 0,0143), donde se produjeron 167 eventos (56,0%) en el brazo experimental y 183 eventos (62,0%) en el brazo control. La diferencia de las medianas entre los dos grupos fue de 5 meses a favor del grupo experimental. A los 24 meses, el ratio de SLP fue de 27,0% (21,5 a 32,8) en el grupo experimental frente a 13,3% (9,0 a 18,5) en el grupo control.

En la cohorte global, una de las variables secundarias fue TRO, donde se observó una mejora estadísticamente significativa (72,6% en la cohorte experimental frente a 59,8% en la cohorte control, que representa un 12,8% de diferencia en la TRO (IC 95%: 5,9 a 19,7; p= 0,00015). Si se compara con los resultados obtenidos en el subgrupo que expresaba tumores PD-L1 positivos, TRO reveló una respuesta del 73,0% (IC 95%: 67,7 a 78,1; p=0,00008) en el brazo experimental (14,0% respuesta completa y 59,0% respuesta parcial al tratamiento con pembrolizumab), mientras que sin pembrolizumab en el brazo placebo TRO fue de un 58% (IC 95%: 52,6 a 64,1; p=0,00008) con una respuesta completa en el 10,0% y parcial en el 49,0%.

Los resultados en calidad de vida se obtuvieron a través de las herramientas de resultados notificados por el paciente, que se realizaron evaluando los cambios desde el estado basal en la población general. Se utilizaron dos formularios:

- EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL to Week 24
- EORTC QLQ-STO22 Symptom Scale Pain

Estas variables se clasificaron como exploratorias, sin formular hipótesis formales. No se dispone todavía de resultados confirmatorios a estas variables exploratorias.

Seguridad

Los resultados de seguridad que se presentan provienen de diferentes conjuntos de datos: por un lado, los resultados en seguridad del IA2 de KEYNOTE-811, con fecha de corte del 25 de mayo del 2022, tanto del grupo experimental con pembrolizumab (n=350) como del grupo control con placebo (n= 346), a partir de la población tratada con al menos una dosis. Por otro lado, se han obtenido datos del conjunto de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (n= 3123), que junto con los 350 pacientes del brazo experimental de KEYNOTE-811 hacen un total de 3473 sujetos que aportaron datos de seguridad. Por último, el conjunto formado por pacientes que recibieron pembrolizumab en monoterapia (n=7631).

Centrándose en el estudio KEYNOTE-811, la mediana de duración de la terapia de pembrolizumab + terapia estándar fue más larga que en los otros conjuntos de datos: 9,6 meses frente a 7,9 meses en el conjunto en combinación con

quimioterapia y 5,8 meses en el conjunto de pembrolizumab en monoterapia. Esto se traduce en que 141 sujetos (40%) de los 350 pacientes de la cohorte experimental del KEYNOTE-811 tuvieron una exposición al tratamiento de más de 12 meses. De la cohorte de control, fueron 105 sujetos de los 346, es decir, un 30%.

En el grupo de pembrolizumab + SOC, el 99,1% de los sujetos tuvo algún evento adverso. En el grupo control, fueron todos los sujetos. De todos los eventos adversos, en ambos grupos más de 95% fueron causados por el fármaco (n= 341 en el grupo experimental y n= 334 en el grupo control), y 204 (58,3%) de pacientes del grupo experimental y 176 (50,9%) del grupo de terapia estándar, padecieron un evento adverso relacionado con el fármaco de grado ≥ 3. También es destacable, que 142 pacientes (40,6%) y 126 (36,4%) de la cohorte experimental y control, respectivamente, tuvieron que interrumpir la administración de algún fármaco de la posología debido a un evento adverso. De éstos, 45 individuos del grupo que recibió pembrolizumab, éste les fue retirado.

En relación a los eventos adversos más frecuentes, destacan: diarrea (52,3% en pembrolizumab + SOC frente a 46,2% en SOC); náuseas (48,0% en pembrolizumab + SOC frente a 48,3% en SOC); anemia (44,9% en pembrolizumab + SOC frente a 46,0% en SOC) y vómitos (32,3% en pembrolizumab + SOC frente a 28,6% en SOC). Estos datos reflejan que no existen grandes diferencias entre los pacientes a los que se les administró pembrolizumab y a los que no. Mientras que los eventos adversos que estuvieron relacionados con la intervención del estudio fueron: diarrea (47,1% en pembrolizumab + SOC frente a 41,9% en SOC), náuseas (44,0% en pembrolizumab + SOC frente a 43,9% en SOC), anemia (31,1% en pembrolizumab + SOC frente a 32,7% en SOC) y vómitos (25,1% en pembrolizumab + SOC frente a 24,9% en SOC). De forma similar a los datos anteriormente aportados, dentro de los eventos adversos de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento, los más comunes en orden decreciente fueron: diarrea, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas, anemia, náuseas y vómitos.

Por otro lado, al fijarse detalladamente en los eventos adversos de grado ≥ 3 con una incidencia ≥ 1%, destaca que, entre los eventos más repetidos, tras anemia y diarrea se encuentre la disminución del recuento de neutrófilos (29 eventos en 248 pacientes con evento en la cohorte experimental y 30 eventos en 225 pacientes de la cohorte control), seguido de cerca por la neutropenia (6,6% en el grupo de pembrolizumab + SOC y 5,2% en el grupo control). Y de los eventos adversos graves con una incidencia superior al 1%, los más prevalentes fueron: neumonía (18 casos en la cohorte experimental y 7 en el control), diarrea (17 casos en pacientes con pembrolizumab y 16 en el grupo que no recibió éste) y embolia pulmonar (10 casos en el grupo experimental y 7 en el grupo placebo).

Si se analizan las muertes relacionadas con algún tipo de evento adverso, ascienden a 22 eventos (6,3%) en el grupo que recibió pembrolizumab + SOC y 20 eventos (5,8%) en el grupo que recibió placebo + SOC. En ambos grupos, más del 90% de las muertes se produjeron por causas que no estuvieron relacionadas con los eventos adversos.

Eventos adversos de especial interés

Los eventos adversos de especial interés son eventos inmunomediados y relacionados con la infusión asociados a pembrolizumab. Estos eventos aparecieron en 132 pacientes del grupo experimental (37,7%) y 83 del grupo placebo (24%). En el primero 14 pacientes dejaron de tomar pembrolizumab y 8 interrumpieron el tratamiento completo. Para aquellos pacientes que no recibieron pembrolizumab, la aparición de estos eventos consiguió que 4 de ellos interrumpieran el tratamiento completo. Los eventos adversos de especial interés llegaron a ser fatales en 4 pacientes, 3 del brazo experimental y 1 del otro brazo. Sin embargo, en más de la mitad de los eventos adversos, de ambos brazos se resolvieron, siendo la mediana de duración del episodio de 41 días para pacientes que formaron parte del grupo pembrolizumab + SOC y 2 días en los que no tomaron pembrolizumab. El tiempo hasta el inicio del primer evento adverso de especial interés fue de 67 días en el grupo experimental y 21 en el grupo control.

Las anomalías más frecuentemente notificadas por los hallazgos de laboratorio del grupo de sujetos que recibió pembrolizumab se clasificaban como grado 1 o 2. Tres participantes cumplieron los criterios de lesión hepática inducida por fármacos (2 en el grupo experimental y 1 en el grupo control).

Seguridad en poblaciones especiales

De acuerdo con los datos de seguridad en pacientes > 75 años, cuando se administró pembrolizumab en combinación con quimioterapia, pembrolizumab mostró una peor tolerabilidad en pacientes ≥ 75 años comparado con pacientes más jóvenes.

Las reacciones adversas que aparecen en la ficha técnica de pembrolizumab se dividen según si el fármaco se ha administrado en monoterapia, o en terapia combinada con algún régimen de quimioterapia, como es este caso. A continuación, se enuncian las reacciones adversas más frecuentes que produce pembrolizumab cuando se administra en combinación con quimioterapia y que quedan recogidas en su ficha técnica: anemia (52%), náuseas (52%), fatiga (35%), diarrea (33%), estreñimiento (32%), alopecia (32%), vómitos (28%) y apetito disminuido (28%), recuento de neutrófilos disminuido (27%) y neutropenia (25%). La incidencia de reacciones adversas de grado 3 o mayor en pacientes con CG fue del 71% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación (quimioterapia más trastuzumab) y del 65% con la quimioterapia más trastuzumab, es decir, la terapia estándar.

Además, cuando pembrolizumab se administra en combinación con otros agentes, se debe consultar los perfiles de seguridad de los respectivos componentes del tratamiento. Las diferentes fichas técnicas de los fármacos que se administran con pembrolizumab destacan de su perfil de seguridad las características siguientes:

- CAPOX
  - Oxaliplatino
    - Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis, hematológicos (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicos (neuropatía sensorial periférica aguda) y de acumulación de dosis (24).
  - Capecitabina
    - Alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y thrombosis/embolismo(25).
- FP
  - Cisplatino
    - Reacciones hematológicas (leucopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), trastornos del oído (deterioro auditivo), trastornos renales (fallo renal, nefrotoxicidad, hiperuricemia) y fiebre (26).
  - 5-fluorouracilo
    - Mielosupresión, trastornos cardiacos (aumenta el riesgo en pacientes con antecedents de enfermedad cardiaca), desórdenes gastrointestinales (úlceras y hemorragias gastrointestinales), trastornos hepatobiliares (casos fatales de necrosis hepatica), trastornos de la piel y el tejido subcutáneo (alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar con perfusiones prolongadas y continuas a dosis altas; trastornos de aparato reproductor y de la mama (27).

- TRASTUZUMAB
  - Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares (28).

Discusión

El presente informe analiza la indicación de pembrolizumab en combinación con trastuzumab, y quimioterapia en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1, en base a los resultados obtenidos en el ensayo clínico en fase III KEYNOTE– 811.

El diseño del estudio KEYNOTE-811 se considera de forma general aceptable, siguiendo la guía de la EMA para ensayos clínicos oncológicos (29). En relación al tamaño de la muestra elegida para el análisis primario se dejó fuera la cohorte específica japonesa, ya que ésta utilizó el combinado de quimioterapia SOX como tratamiento estándar y actualmente no se encuentra autorizado en el Espacio Económico Europeo. La población mayor de 75 años está pobremente representada (8% de la población es mayor de 75 años). Existe incertidumbre para pacientes ECOG 2 puesto que no fueron incluidos en el ensayo.

Hasta ahora, para los pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, el tratamiento estándar en primera línea recomendado es la administración de un doblete quimioterapéutico a base de una fluoropirimidina (5FU o capecitabina) y un derivado de platino (cisplatino u oxaliplatino). A este doblete se añade en combinación un anti HER2, trastuzumab, que consiguió dicha indicación en base a los resultados del ensayo en fase III, aleatorizado, controlado, abierto e internacional ToGA (30). Este estudio se llevó a cabo en 24 países, en pacientes con CG y de la unión gastroesofágica (UGE) que presentaban sobreexpresión de la proteína HER2 positivo. La variable primaria, supervivencia global, obtuvo unos resultados estadísticamente significativos (HR: 0,74; IC 95%: 0,60 a 0,91; p=0,0046). Esta opción estándar en la práctica clínica se utiliza en el ensayo KEYNOTE-811 en el brazo comparador, siendo un control adecuado según las guías.

Para poder ser candidato elegible al ensayo una condición indispensable era la determinación del estado HER2 positivo. La prueba de la inmunohistoquímica (IHQ) presenta los resultados en forma de escala de 0, 1+, 2+ y 3+. El protocolo del ensayo establecía como HER2 positivo, y por tanto candidatos aptos a entrar en el estudio, a aquellos sujetos que expresaran IHQ 3+ o IHQ 2+ en combinación con positividad de ISH (o FISH). Esta clasificación para la inclusión en el ensayo está en línea con las recomendaciones para clasificar una muestra de HER2 como positiva o negativa en cáncer gastroesofágico publicadas por la Sociedad americana de Oncología Clínica y el Colegio de Patólogos Americano (ASCO/CAP) (31).

Las variables primarias: SLP y SG utilizadas en el ensayo KEYNOTE-811 se consideran aceptables. Se establecieron 3 análisis intermedios y uno final para recoger los resultados: en el IA2, la SLP en la cohorte general demostró diferencias estadísticamente significativas (HR: 0.72; IC 95%: 0,60 a 0,87, p= 0,0002), pero la SG no lo consiguió (HR: 0,87; IC 95%: 0,72 a 1,06; p=0,0842). Los eventos producidos hasta ese momento se asocian con un 75,3% de los eventos esperados para el análisis final de la supervivencia global, y aunque será en la evaluación del análisis final donde se podrán extraer conclusiones en base a los datos finales de esta variable (SG), los datos ya obtenidos en el análisis intermedio pueden ser considerados lo suficientemente maduros para su interpretación. Además, si bien es cierto que los datos en los que se basa la indicación presente provienen del IA2, el IA3 ya ha publicado sus datos (23), donde estaba planificado el análisis final de la supervivencia libre de progresión y un análisis intermedio de la supervivencia global, antes de su análisis final. La fecha de corte del análisis de datos fue el 29 de marzo del 2023, tomando a la población ITT de la cohorte general, tal y como se realizó en ensayos anteriores. En este momento, la media de duración de la exposición al

tratamiento fue de 12,8 meses en el grupo con pembrolizumab y de 10,8 meses en el grupo control y 286 pacientes de los 350 del primer grupo y 304 de los 346 del segundo se vieron obligados a interrumpir su tratamiento, principalmente por una progresión en la enfermedad. La SLP fue mayor en los pacientes que se trataron con pembrolizumab (HR: 0,73; IC 95%: 0,61 a 0,87) con una mediana de 10 meses frente a 8 meses en el grupo control, lo que significa una diferencia de casi 2 meses (igual que en IA2). La SLP demostró superioridad en la cohorte experimental independientemente de la carga de la enfermedad, el número de metástasis, o el estado del paciente, con la excepción de los pacientes que expresaban PD-L1 < 1 según CPS, siguiendo con lo expuesto en el segundo análisis intermedio. La otra variable primaria para analizar, la SG, de igual forma que en el IA2 no obtuvo diferencias estadísticamente significativas en la cohorte general, a expensas de un último análisis final predefinido. La TRO (completa o parcial) fue de 72,6% en pacientes con pembrolizumab y de 59,8% en pacientes tratados con placebo.

Por otro lado, pembrolizumab actúa a nivel de PD-L1, y en base a lo establecido en la guía europea sobre los análisis de subgrupos (32) y en los criterios de inclusión se predefinió el análisis del subgrupo que expresa PD-L1 en estado positivo, siempre que CPS ≥ 1, lo que suponía el 85,1% del total de la cohorte general (n=594 pacientes). Los resultados en el IA2 para este subgrupo superaron los manifestados en la población general: la SLP fue favorable para el grupo experimental que utilizó pembrolizumab (HR: 0,7; IC 95%: 0,58, 0,85; p= 0.0001) dando lugar a una diferencia de 3,6 meses más de SLP a los pacientes del brazo experimental (en la cohorte general la diferencia era 1,9 meses). Además, para esta misma fecha de corte, a diferencia de la cohorte general, este subgrupo demostró un mayor beneficio en la SG a favor del grupo experimental (HR: 0,79; IC95: 0,64 a 0,98; p=0,0143) con una mediana de diferencia de casi 5 meses de SG en aquellos pacientes que recibieron pembrolizumab. Todos estos resultados fueron consistentes en el IA3 para este subgrupo: se mostraron diferencias estadísticamente significativas en SLP (HR: 0,71; IC 95%: 0,59 a 0,86), manteniendo la diferencia en la mediana de 3,6 meses para los que recibieron pembrolizumab. Y también se repitió la misma situación en la SG con una mediana de 20 meses frente a 15,7 meses en el grupo experimental y el grupo control, respectivamente. Esto significa que, para este conjunto de pacientes, la supervivencia global es de 4,3 meses mayor para aquellos sujetos que se trataron con pembrolizumab. No obstante, es importante resaltar que terapias concomitantes (como cirugías, segundas líneas de tratamiento…) que para este momento han recibido una buena parte de los sujetos y podrían aumentar la incertidumbre de la SG, si bien es cierto que falta información disponible sobre la distribución de terapias post progresión en ambos grupos de tratamiento para poder valorar de forma definitiva un potencial sesgo en la SG debido a estas intervenciones (23).

Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para SG en el subgrupo de CPS < 1. Esto refuerza la premisa de acotar la indicación a aquellos pacientes que expresen tumores PD-L1 positivos, siempre que CPS ≥ 1. No es la primera vez que se restringe una indicación de pembrolizumab en base a la expresión de PD-L1 del paciente: pembrolizumab ya se encuentra aprobado en combinación con regímenes de quimioterapia para la primera línea del cáncer esofágico o de la UGE HER2 negativo que presenten un CPS ≥ 10 (21).

En relación a la seguridad de pembrolizumab, su perfil global en combinación con quimioterapia (FP/CAPOX) y trastuzumab en primera línea de tratamiento para los pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE irresecable localmente avanzado o metastásico HER2 positivo en KEYNOTE-811 refleja la estabilidad de los perfiles de seguridad del régimen de quimioterapia administrado y pembrolizumab en monoterapia. El incremento de la toxicidad asociada al tratamiento comparada con placebo parece manejable (21).

La escala ESMO-MCBS (ESMO –Magnitude of Clinical Benefit Scale) versión 1.1 (33) 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 para la población ITT, aplicando la escala, con el formulario 2b, se ha obtenido una valoración de “2” en una escala de 1 a 4, siendo 1 el peor resultado y 4 el mejor, teniendo en cuenta el beneficio observado en SLP y SG en el ensayo pivotal KEYNOTE-811. Cuando se aplica la escala, con el mismo formulario, para la población de la

indicación aprobada (CPS≥1) se obtiene un "3" como valoración, Los datos de calidad de vida fueron una variable exploratoria (34).

El pronóstico de supervivencia del cáncer gastroesofágico irresecable, metastásico o localmente avanzado HER2 positivo es ligeramente superior a un año, con la terapia estándar (30). La combinación de pembrolizumab con quimioterapia y trastuzumab, aunque de forma bastante modesta en el IA2, ha demostrado superioridad frente a la terapia estándar en la práctica clínica habitual para pacientes cuyo tumor exprese PD-L1 positivo. Los datos del IA3, señalan un incremento de la SG con respecto al grupo control en pacientes con CPS ≥ 1. Teniendo en cuenta todo esto, los resultados de KEYNOTE-811 pueden no ser solo estadísticamente significativos, sino que también podrían presentar un beneficio clínico para la población diana de la presente indicación.

Conclusión

El adenocarcinoma gástrico o de la UGE son dos patologías con una importante incidencia y prevalencia en nuestro entorno.

Actualmente, la terapia estándar para el tratamiento de la primera línea del CG o de la UGE irresecable o metastásico HER2+ consiste en un doblete de quimioterapia (platino y fluoropirimidina) más terapia antiHER2 con trastuzumab. Debido a que el pronóstico de supervivencia en esta patología continúa siendo bajo es conveniente la introducción de nuevas estrategias terapéuticas.

Los resultados de eficacia en que se basa la indicación autorizada provienen del IA2 del estudio KEYNOTE-811. La variable SLP consiguió resultados estadísticamente significativos (HR: 0,72; IC 95%: 0,61 a 0,87, p= 0,0002) pero la variable SG (HR: 0,87; IC 95%: 0,72 a 1,06; p=0,0842) no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, demostró beneficio en ambas variables en el subgrupo de pacientes con presencia de PD-L1 CPS ≥ 1, en SLP (HR: 0,7, IC 95%: 0,58 a 0,85; valor nominal p= 0,0001) y SG (HR: 0,79; IC 95%: 0,64 a 0,98; p= 0,0143).

En cuanto a la seguridad de pembrolizumab, los eventos adversos más frecuentes relacionados con la intervención del estudio fueron: diarrea (47,1%), náuseas (44%), anemia (31,1%) y vómitos (25,1%). Dentro de los eventos adversos de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento, los más comunes en orden decreciente fueron: diarrea, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas, anemia, náuseas y vómitos. En general, el perfil de toxicidad de pembrolizumab fue manejable y consistente con lo observado en estudios previos.

La indicación autorizada está dirigida a pacientes que presenten estado PD-L1 positivo (CPS≥1). En este grupo los resultados de SLP mostraron en sus medianas una ganancia de 3,6 meses en favor del grupo que recibió pembrolizumab en combinación con la terapia estándar de la práctica clínica. La SG demostró un mayor beneficio, a diferencia de la población ITT, y la diferencia de las medianas entre los dos grupos fue de 5 meses a favor del grupo experimental. Las variables de SLP y SG en la población CPS ≥ 1 no eran variables preespecificadas dentro del protocolo del ensayo pivotal. Aun así, esta población representaba al 85% de la muestra y los datos recogidos en la población seleccionada por biomarcador mostraban robustez.

La estrategia terapéutica planteada por la indicación de este informe consiste en añadir un fármaco más a la terapia estándar en la práctica clínica, compuesta ya por 3 agentes, con un perfil de toxicidad elevado y teniendo en cuenta que la ganancia en las variables de eficacia es bastante modesta.

Aunque es cierto que los resultados en SG (CPS ≥1) se encuentran próximos al umbral de no-diferencia en el IA3 (HR: 0,81; IC 95%: 0,67 a 0,98) todavía quedan por conocer los resultados del análisis final de SG y hasta el momento pembrolizumab en combinación con quimioterapia y trastuzumab ha demostrado un mayor beneficio frente a la terapia estándar. La escasez de alternativas en este estadio de la enfermedad, convierte a pembrolizumab + trastuzumab + QT en una opción de tratamiento que aporta una mejora terapéutica moderada frente a trastuzumab +

QT para el tratamiento en primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la UGE irresecable, localmente avanzado o metastásico HER2 positivo en pacientes adultos que expresen un estado positivo de PD-L1, con CPS ≥ 1.

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, la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Patología digestiva (SEPD), 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 1. Opciones de tratamiento primera línea en cáncer gástrico o de la UGE metastásico o localmente avanzado irresecable HER2+ PD-L1 positivo

Nombre	Pembrolizumab + Trastuzumab* + QT**	Trastuzumab + QT**
Presentación	Pembrolizumab 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.	Trastuzumab 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
Posología	La dosis recomendada de Keytruda® en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas Ver posología de trastuzumab y QT (CAPOX/FP)	La dosis de inicio de trastuzumab recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio. Ver posología QT (CAPOX/FP)
Indicación aprobada en FT	Pembrolizumab, en combinación con trastuzumab, y quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino,está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER-2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1.	Trastuzumab en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o UGE, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.
Efectos adversos	Anemia, náuseas, fatiga, diarrea, estreñimiento, vómitos, apetito disminuido, neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido y alopecia.	Disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.
Utilización de recursos	Administración hospitalaria. El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.	Administración hospitalaria El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.
Conveniencia	Administración intravenosa.	Administración intravenosa.

*Para información sobre trastuzumab en esta combinación, consultar su ficha técnica

**Para información sobre quimioterapia (QT) en esta indicación, consultar su ficha técnica

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en análisis de supervivencia ensayo KEYNOTE 811 (IA2)

Variable evaluada en el estudio	Pemb + SOC	SOC	HR (IC 95%)	p
SLP (ITT) Eventos % Mediana (meses) IC95%	66,9% 10 (8,6 a 11,7)	71,8% 8,1 (7 a 8,5)	0,72 (0,60 a 0,87)	0,0002
SG (ITT) Eventos % Mediana (meses) IC95%	57,7% 20 (17,8 a 23,2)	61,2% 16,9 (15 a 19,8)	0,87 (0,72 a 1,06)	0,0842
SLP (CPS ≥ 1) Eventos % Mediana (meses) IC95%	66,8% 10,8 (8,5 a 12,5)	72,6% 7,2 (6,8 a 8,4)	0,70 (0,58 a 0,85)	0,0001
SG (CPS ≥ 1) Eventos % Mediana (meses) IC95%	56,0% 20,5 (18,2 a 24,3)	61,8% 15,6 (13,5 a 18,6)	0,79 (0,64 a 0,98)	0,0143

Referencias

1 ESMO/ACF Patient Guide Series. Cáncer de estómago: una guía para pacientes. Información para el paciente basada en la guía clínica de la ESMO -v2012.1

2 Gallego Plazas, Javier. Cáncer de esófago (2022,Nov). Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

3 Bruna Esteban M, Ortiz Escandell MA, Parilla Paricio P. Cáncer de la unión gastroesofágica: una frontera en continuo movimiento (2019). Cirugía Española, Vol97, unm 8, pag 425-426.

4 Global Cáncer Observatory. International Agency for Research on Cancer (OMS). Cancer Today. Disponible en: Cancer Today (iarc.fr)

5 Global Cáncer Observatory. International Agency for Research on Cancer (OMS). Cancer Tomorrow. Disponible en: Cancer Tomorrow (iarc.fr)

6 Stomach cancer burden in EU-27 (European Cancer Infomration System, ECIS). Disponible en: Cancer burden statistics and trends across Europe | ECIS (europa.eu)

7 Estimates of cancer incidence and mortality in 2022, for all countries. European cancer Information System (ECIS). Disponible en: Cancer burden statistics and trends across Europe | ECIS (europa.eu)

8 Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España en 2024.

9 Leowattana W, Leowattana P, Leowattana T. Immunotherapy for advanced gastric cancer. World J Methodol. 2023 Jun 20;13(3):79-97

10 Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitez S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J GynecolCancer 2021;31(1):12-39.

11 Lordick F, Candia Montero L, Castelo-Branco L, Pentheroudakis G, Sessa C, Smyth E. ESMO Gastric Cancer Living Guideline, v1.2 October 2023 from de original: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncol 2022;33(10):1005-1020.

12 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer. Version 3.2023; January 26,2024

13 Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (2022). Annals of Oncology. Vol 33, Issue 10, 992-1004.

14 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2023; January 26,2024

15 Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, Alcindor T, Bartley AN, Malowany AB, et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2023 Mar 1;41(7):1470-1491

16 Martin-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, Gallego J, Jimenez-Fonseca P, Reina JJ, Richart P, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) 2019. Clinical and Translational Oncology (2020) 22:236-244.

17 Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab), EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda#product-info

18 Janjigian Y, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. Combined PD-1 and HER2 blockade for HER2-positive gastric cancer (2021); Nature, 600 (7890) 727-730.

19 ClinicalTrials.gov. NCT03615326. Pembrolizumab/placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2+) advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (MK-3475-811/KEYNOTE-811). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03615326

20 EU Clinical Trials Register. 2018-000224-34. Disponible en: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000224-34

21 European Public Assessment Report (EPAR); Keytruda (pembrolizumab). Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0133. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda

22 Chung HC, Bang YJ, Fuchs C, Qin SK, Satoh T, Shitara K, et al. First-line pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE 811. Clinical Trial Protocol (2021) Future Oncology 17(5), 491-501.

23 Janijigian Y, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. 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. The Lancet (2023, october 20).

24 Ficha técnica oxaliplatino, CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html

25 Ficha técnica capecitabina, CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html

26 Ficha técnica cisplatino, CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html

27 Ficha técnica fluorouracilo, CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html

28 Ficha técnica Herceptin® (trastuzumab), EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin

29 European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95/ Rev. 6.

30 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. The lancet; Volume 376, Issue 9742, 28 August–3 September 2010, Pages 687-697.

31 Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB 3rd, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2017 Feb;35(4):446-464.

32 Investigation of subgroups in confirmatory clinical trials -Scientific guideline, EMA/CHMP/539146/2013, 2019.

33 Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentherousdakis G, Douillard JY, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1. Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366.

34 ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. Pembrolizumab scorecard (KEYNOTE-811). Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-318-1