INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-382/V1/07082025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tislelizumab (Tevimbra®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de TAP≥5 %

Fecha de publicación: 07 de agosto de 2025

Índice

Introducción 1
Tislelizumab (Tevimbra®)(27,28) 4
Farmacología(28) 4
Eficacia(27) 4
Ensayo BGB-A317-305 (RATIONALE-305)(29) 4
Seguridad (27) 10
Discusión 12
Conclusión 17
Grupo de expertos 19
Anexo 20
Referencias 27

Introducción

El cáncer gástrico es una de las neoplasias más letales a nivel global, ocupando el quinto lugar en frecuencia y en mortalidad a nivel mundial en 2022 (1).

La incidencia muestra variaciones geográficas, siendo más alta en Asia oriental, Europa del Este y Sudamérica, mientras que en España se estima que ocupa el decimocuarto lugar en incidencia con 7136 casos esperados en 2025 (2). Además, regiones como Galicia y Castilla y León presentan tasas más elevadas dentro del territorio nacional(3,4). Debido a su alta letalidad, es la octava causa de muerte por cáncer en España, con 4752 fallecimientos en 2023(2).

La etiología es multifactorial, dominada por factores ambientales y menos del 10% son hereditarios o están asociados a lesiones premalignas(5). Entre los factores ambientales destacan el consumo de alimentos procesados como salazones, carnes rojas y ahumados, la infección por *Helicobacter pylori*, el tabaquismo, la obesidad y un bajo nivel socioeconómico. A nivel genético, destacan mutaciones en el gen *CDH1*, relacionadas con el cáncer gástrico difuso

hereditario, y síndromes familiares como Lynch, Li-Fraumeni o Peutz-Jeghers. Las lesiones premalignas incluyen gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal, displasia y el muñón gástrico remanente tras cirugía previa(6,7).

La incidencia ha disminuido en los países occidentales gracias a medidas como la refrigeración de alimentos, la menor dependencia de conservas en salazón y un mayor consumo de frutas y verduras frescas, lo que ha reducido específicamente el subtipo intestinal de Lauren, que es el más frecuente y de mejor pronóstico. Sin embargo, se ha observado un incremento de tumores localizados en la unión gastroesofágica (UGE) y el cardias(6,7).

La incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en hombres (2:1) y en mayores de 65 años (5). Al diagnóstico, el 30% de los pacientes presentan enfermedad en estadio IV, y hasta un 60% de los resecados con intención curativa recurren(8). Histológicamente, entre el 90-95% de los tumores son adenocarcinomas, y la clasificación más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud, que incluye subtipos como tubular (equivalente al intestinal de Lauren), papilar, mucinoso, pobremente cohesivo (equivalente al difuso de Lauren) con o sin células en anillo de sello, y mixto (9).

Las tasas de supervivencia a cinco años en los Estados Unidos entre 2014 y 2020 fueron del 75% en enfermedad localizada, 36% en enfermedad regional y apenas un 7% en el contexto de metástasis a distancia, cifras que son comparables a las reportadas en Europa y peores a las publicadas en series asiáticas(10). El nomograma AGAMENON, una herramienta diseñada para estratificar el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico avanzado se basa en datos del registro de cáncer esofagogástrico de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (11,12). Este modelo considera siete factores relacionados con un mejor pronóstico: la positividad para HER-2 con tratamiento basado en trastuzumab, estado general según la escala ECOG de 0-1, menos de tres localizaciones metastásicas, ausencia de metástasis óseas, ausencia de ascitis, grado histológico 1 y una relación neutrófilos-linfocitos (RNL) inferior a 4. Diseñado antes de la incorporación de la inmunoterapia como estándar, el nomograma AGAMENON validado en población española, evidenció una supervivencia global mediana de 5,8 meses en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado de alto riesgo tratados con quimioterapia (QT) (y trastuzumab en los casos HER2 positivos), 9,4 meses en los de riesgo intermedio y 14 meses en los de bajo riesgo. Este modelo pronóstico pone de relieve la limitada supervivencia en esta enfermedad, especialmente en los pacientes con cáncer gástrico sin sobreexpresión de HER2(11,12).

Los estudios diagnósticos son esenciales para la estadificación y para seleccionar el tratamiento más adecuado y personalizado para cada paciente. Estos incluyen (7,13,14):

- Datos clínicos:
  - Síntomas comunes (historia clínica): pérdida de peso, dolor abdominal o epigastralgia, náuseas, anorexia, saciedad precoz, disfagia, astenia.
  - Signos característicos (exploración física): adenopatías supraclavicular izquierda (Virchow), axilar izquierda (Irish) y periumbilical (Hermana María José); masa palpable en pelvis o abdomen, anemia ferropénica, distensión abdominal palpable en casos de ascitis y síndromes paraneoplásicos como acantosis nigricans o dermatomiositis.
- Endoscopia digestiva alta con biopsias múltiples (5-8): procedimiento de elección para confirmar el diagnóstico y caracterizar la histología del tumor(14).
- Tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica: evaluación de la extensión locorregional y metástasis a distancia.
- Ecografía endoscópica: determina la profundidad tumoral (T) y la afectación ganglionar (N) en casos potencialmente resecables.
- Tomografía por emisión de positrones (PET/TC): detecta metástasis ocultas, aunque presenta menor sensibilidad para carcinomatosis peritoneal y tumores difusos de Lauren.

- Laparoscopia de estadificación: indispensable en tumores localmente avanzados para identificar metástasis peritoneales.
- Pruebas de laboratorio: hemograma, bioquímica completa y marcadores tumorales (CA72.4, CEA, CA19.9). Dada la alta prevalencia de desnutrición es fundamental evaluar parámetros nutricionales como albúmina y prealbúmina.
- Marcadores biológicos y moleculares: en cánceres metastásicos e irresecables, es esencial analizar la expresión de HER-2 mediante IHC y/o amplificación mediante hibridación *in situ* (presente en un 16%), el déficit de proteínas reparadoras o la inestabilidad de microsatélites (detectada en un 5%) y la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) (la última actualización de la guía ESMO menciona que se realice mediante la puntuación positiva combinada (CPS)), mientras que la claudina 18.2 (CLDN18.2) puede ser analizada, si está disponible(14). El análisis de biomarcadores de muestras tumorales de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE (AG/UGE) demuestra que existe un solapamiento en cuanto a la positividad para estos biomarcadores. (14–21).

Estas pruebas permiten definir la extensión de la enfermedad y seleccionar tratamientos adaptados a las características biológicas del tumor. La expresión de biomarcadores constituye un criterio fundamental para orientar la selección del tratamiento sistémico(14).

El tratamiento del adenocarcinoma gástrico localmente avanzado irresecable o metastásico, se adapta a las características del tumor (especialmente en cuanto a biomarcadores) y del paciente, considerando su estado general, comorbilidades y preferencias (5,13,14).

En primera línea en pacientes con tumores HER-2 negativos, la QT basada en dobletes de platino (cisplatino u oxaliplatino) y fluoropirimidina (5-fluorouracilo (5-FU) o capecitabina), constituyen el estándar de tratamiento (siendo el oxaliplatino el platino preferido en práctica clínica (11) especialmente en pacientes de edad avanzada [1,A](22)) en combinación con otra terapia dependiendo de la presencia de otros biomarcadores (PD-L1, CLDN18.2, dMMR/MSI). Si bien se ha investigado la adición de un taxano al doblete de platino, debido a los mayores niveles de toxicidad y a los beneficios inciertos para la supervivencia en comparación con los regímenes de dobletes recomendados, no se recomienda el tratamiento de primera línea con tripletes basados en taxanos como abordaje estándar [I, C]. Según la guía ESMO, irinotecán-5-FU puede considerarse una opción alternativa para los pacientes que no toleran los compuestos de platino [II, B] (13,14,23,24).

En los pacientes con tumores HER-2 negativos y PD-L1 CPS≥1, la última actualización de la guía ESMO recomienda el uso de un inhibidor de puntos de control inmunitarios (ICI, por sus siglas en inglés) junto con QT. Se recomienda el uso de nivolumab-QT o pembrolizumab-QT en pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 (pembrolizumab) [I, B] y PD-L1 CPS ≥5 (nivolumab) [I, A](14). Por el momento, no se incluyen recomendaciones específicas para tislelizumab. Se recomienda añadir zolbetuximab a la QT en pacientes con tumores HER2-negativos, CLDN-18.2-positivos y PD-L1-negativos en el contexto de enfermedad metastásica de primera línea [I, A]. Zolbetuximab es una opción potencial para algunos pacientes con tumores CLDN-18.2-positiva, HER2-negativa y PD-L1-positivo [I, C]. Sin embargo, según la guía ESMO, la adición de uno de los ICI aprobados para esta indicación es una alternativa válida. Para los pacientes que presentan dMMR/MSI-H, se recomienda la adición de un anti PD-1 [II,A], y en aquellos pacientes negativos a todos estos marcadores, se podría plantear la adición de docetaxel en pacientes seleccionados [I,C]. La cirugía no se recomienda fuera del contexto de un ensayo clínico, o en casos muy seleccionados, tras un periodo suficientemente largo de tratamiento sistémico y tras un debate en un comité de tumores en un centro de referencia(14).

Cualquiera que sea la opción de tratamiento considerada, ésta deberá de ir acompañada de soporte nutricional, control analgésico, apoyo psicológico y psicosocial, así como de estrategias de control de todas aquellas circunstancias que puedan impactar en la calidad de vida del paciente (5,13,25,26).

Tislelizumab (Tevimbra®)(27,28)

El presente informe analiza la indicación de tislelizumab, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de positividad del área tumoral (TAP)≥5 %.

También dispone de indicación autorizada en la UE en combinación con quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea del CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con TAP ≥5 %; y en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino.

Asimismo, dispone de indicación en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y cáncer de pulmón microcítico (CPM):

- Tislelizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso cuyo tumor exprese PD-L1 en ≥50 % de las células tumorales, sin mutaciones positivas de EGFR o de ALK, y que tengan CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o CPNM metastásico.
- Tislelizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM escamoso que tengan CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o CPNM metastásico.
- Tislelizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de tratamiento previo basado en platino. Los pacientes con CPNM con EGFR mutado o ALK positivo deben haber recibido también terapias dirigidas antes de recibir tislelizumab.
- Tislelizumab, en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM en estadio extenso.

Tislelizumab se encuentra disponible en España en forma de concentrado para solución en viales de 100 mg/10 ml. La posología recomendada en esta indicación es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas, en combinación con QT. La primera perfusión se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien, las perfusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

Farmacología(28)

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado variante de tipo G4 (IgG4) frente a PD-1, que se une al dominio extracelular de PD-1 humano. Bloquea de forma competitiva la unión de PD-L1 y PD-L2, inhibiendo la señalización negativa mediada por PD-1 y aumentando la actividad funcional en células T en ensayos celulares *in vitro*.

Eficacia(27)

Ensayo BGB-A317-305 (RATIONALE-305)(29)

El ensayo RATIONALE-305 fue un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, que estudió la eficacia y seguridad de tislelizumab en combinación con un platino y fluoropirimidina frente a placebo en combinación con un platino y fluoropirimidina como primera línea de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico.

Los principales criterios de inclusión en el ensayo fueron los siguientes:

- Pacientes adultos con cáncer gástrico o de la UGE localmente avanzado, irresecable o metastásico, con adenocarcinoma histológicamente confirmado.
- Al menos una lesión medible o no medible según los criterios RECIST v1.1, determinada por el investigador (se incluyeron las lesiones no medibles tras la enmienda del protocolo 2.0).
- No haber recibido ningún tratamiento sistémico previo para el cáncer gástrico o de la UGE localmente avanzado irresecable o metastásico. Los pacientes podían haber recibido terapia neoadyuvante o adyuvante previa siempre que se hubiera completado y no presentaran recidiva o progresión de la enfermedad durante al menos 6 meses.
- Los pacientes debían poder aportar tejidos o muestras tumorales con un informe anatomopatológico asociado. La expresión de PD-L1 se evaluó de forma centralizada, y sólo los pacientes que tuvieron resultados evaluables de PD-L1 fueron candidatos a entrar en el ensayo.
- Puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1.
- Función orgánica adecuada (según se define en el protocolo) al menos 7 días antes de la aleatorización.

Los principales criterios de exclusión en el ensayo fueron los siguientes:

- Paciente con cáncer de células escamosas, o indiferenciado, o un cáncer G/GEJ de otro tipo histológico.
- Enfermedad leptomeníngea activa o metástasis cerebral no controlada (se incluyeron los pacientes asintomáticos y radiológicamente estables sin necesidad de tratamiento con corticosteroides durante ≥ 4 semanas antes de la aleatorización).
- Diagnóstico de adenocarcinoma gástrico o de la UGE con HER2 positivo.
- Pacientes con derrame pleural, derrame pericárdico o ascitis incontrolables.
- Tratamiento previo con un anti-PD-1, un anti-PD-L1, o un anti-PD-L2.
- Enfermedades autoinmunes activas o antecedentes de enfermedades autoinmunes que puedan recaer
- Cualquier enfermedad que requiera tratamiento sistémico con corticosteroides (> 10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otra medicación inmunosupresora ≤ 14 días antes de la aleatorización
- Antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis no infecciosa o enfermedades sistémicas no controladas, incluyendo diabetes, hipertensión, fibrosis pulmonar, enfermedades pulmonares agudas, etc., así como infecciones crónicas graves o activas.
- Presencia de factores de riesgo cardiovascular significativos.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tislelizumab más QT o placebo más QT. La elección del régimen de QT estándar (oxaliplatino más capecitabina o cisplatino más 5-FU) fue determinada por el investigador antes de la aleatorización. No se permitió el cruce de tratamientos. La aleatorización se estratificó según los siguientes factores:

- Región geográfica: China vs. Japón y Corea del Sur vs. EE.UU., Europa y otras regiones.
- Expresión de PD-L1 (positiva vs. negativa): se consideraron pacientes PD-L1 positivos aquellos con puntuación de células tumorales e inmunitarias ≥ 5% mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263).
- Presencia de metástasis peritoneal (sí vs. no).
- QT elegida por el investigador (oxaliplatino + capecitabina vs. cisplatino + 5-FU).

Todos los pacientes del brazo tislelizumab recibieron 200 mg de tislelizumab una vez cada 3 semanas. La primera perfusión debía administrarse durante 60 minutos; si se toleraba bien, la segunda perfusión debía administrarse durante 30 minutos.

Los regímenes de QT que se utilizaron en el ensayo fueron los siguientes:

- CapOx:
  - Oxaliplatino: 130 mg/m² mediante perfusión intravenosa (IV) el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 6 ciclos.
  - Capecitabina: 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día, durante 14 días consecutivos de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 6 ciclos y, a continuación, podía administrarse como terapia de mantenimiento hasta que se produjera progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable u otro criterio de interrupción del tratamiento.
- PF:
  - Cisplatino: 80 mg/m² mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 6 ciclos.
  - 5-FU: 800 mg/m²/día mediante perfusión IV durante los días 1 a 5 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 6 ciclos.

Tislelizumab o placebo podían administrarse hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable u otro criterio de interrupción del tratamiento. El tratamiento más allá de la progresión inicial definida según los criterios RECIST v1.1 sólo se permitió si se sospechaba una pseudoprogresión y se obtenía el consentimiento adicional del paciente para continuar el tratamiento más allá de la progresión inicial evaluada por el investigador. Se llevó a cabo una evaluación del tumor aproximadamente cada 6 semanas durante las 48 primeras semanas y aproximadamente cada 9 semanas a partir de entonces.

El objetivo principal del ensayo fue comparar la supervivencia global (SG) en los pacientes tratados con tislelizumab más QT frente a los tratados con placebo más QT en los conjuntos de análisis PD-L1 positivo e ITT.

Los objetivos secundarios fueron, entre otros:

- Comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) según los criterios RECIST versión 1.1 evaluada por el investigador en los pacientes tratados con tislelizumab-QT frente a placebo-QT en los conjuntos de análisis PD-L1 positivo e ITT.
- Evaluar la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DDR) según RECIST v1.1 evaluada por el investigador.
- Evaluar la calidad de vida mediante los cuestionarios EORTC QLQ-STO22, EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L.
- Evaluar el perfil de seguridad y tolerabilidad de tislelizumab o placebo más QT.

Las variables principales duales para este estudio fueron la SG en los conjuntos de análisis PD-L1 positivo e ITT, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. Para los pacientes que estaban vivos en la fecha de corte clínica, se planificó censurar la SG en la última fecha de vida conocida, definida como la fecha de corte de los datos clínicos para los pacientes que seguían en tratamiento, o la última fecha disponible en la que se conocía que el paciente seguía vivo, lo que ocurriera primero.

Las variables secundarias incluyeron, entre otras, la SLP (que se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o la muerte, lo que ocurriera primero, la TRO (que se definió como el número de pacientes cuya mejor respuesta fue una respuesta completa (RC) o parcial (RP) confirmada dividido por el número de pacientes aleatorizados en cada brazo) y la DDR (que se definió como el tiempo desde la primera fecha

de respuesta objetiva hasta la primera fecha documentada de progresión radiológica de la enfermedad/fallecimiento, lo que ocurriera primero).

La expresión de PD-L1 se determinó mediante la puntuación de PD-L1 evaluada por la puntuación de positividad del área tumoral (TAP), definida como el porcentaje total del área tumoral cubierta por células tumorales con tinción y por células inmunitarias asociadas al tumor con cualquier intensidad de tinción. Las puntuaciones de PD-L1 se hallaron mediante el ensayo validado Ventana PD-L1 (SP263).

La selección del punto de corte de la expresión de PD-L1 se basó en un análisis *post hoc* de tumores de pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico tratados con tislelizumab en el estudio BGB-A317_Study_001. Se incluyeron en el análisis 50 pacientes con cáncer gástrico y 27 pacientes con adenocarcinoma esofágico con expresión PD-L1 evaluable mediante el ensayo Ventana PD-L1(SP263). El punto de corte de la puntuación de PD-L1 ≥ 5% se determinó como el punto de corte óptimo basado en el análisis de las características operativas del receptor (ROC) y los parámetros estadísticos relativos a la respuesta clínica, incluida la sensibilidad/especificidad, así como la prevalencia de positividad de PD-L1 en ese estudio (49,4%).

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en los análisis de eficacia primaria de la SG en los conjuntos de análisis PD-L1 positivo e ITT. Suponiendo una prevalencia del 50% de pacientes PD-L1 positivos, se planificó la inclusión de un total de 928 pacientes, incluidos aproximadamente 464 en el subconjunto PD-L1 positivos. Suponiendo una tasa de abandono de aproximadamente el 5%, se incluiría a unos 980 pacientes. Se asumió un HR de 0,75 en el conjunto de análisis PD-L1 positivo (con una mediana de SG en el brazo tislelizumab de 15,3 meses y de 11,5 meses en el brazo control); mientras que el HR en el conjunto de análisis ITT se asumió en 0,8 (con una mediana de 14,4 meses en el brazo experimental y 11,5 meses en el brazo control). Se planificó la posible interrupción de la inclusión de pacientes con tumores PD-L1 negativos para garantizar que el porcentaje de PD-L1 positivos fuera ≥ 50% del conjunto de análisis ITT, si bien no se activó finalmente, ya que no se alcanzó dicho límite.

Se planificó realizar primero el análisis de la SG en el conjunto de análisis PD-L1 positivo. El análisis de la SG en el conjunto de análisis ITT se planificó para realizarse sólo si el análisis de la SG en el conjunto de análisis PD-L1 positivo era estadísticamente significativo a favor de tislelizumab-QT. Se planificó un análisis intermedio de la SG tanto para la eficacia como para la futilidad cuando se hubieran observado aproximadamente 269 muertes en el conjunto de análisis PD-L1 positivo y 538 muertes en el conjunto de análisis ITT (70% del número objetivo de eventos de SG en cada conjunto de análisis). El análisis final de la SG se planificó para cuando se hubieran observado aproximadamente 384 y 768 eventos de muerte en los dos conjuntos de análisis.

Las pruebas de hipótesis de las variables secundarias SLP y TRO en los conjuntos de análisis PD-L1 positivo e ITT debían realizarse al mismo tiempo que el análisis provisional de la SG. Sólo cuando se hubiera demostrado la superioridad de la SG en los conjuntos de análisis PD-L1 positivo e ITT, el alfa de 0,025 (unilateral) se desplazaría secuencialmente a la prueba de hipótesis de las variables secundarias en el siguiente orden: SLP en el conjunto de análisis PD-L1 positivo, TRO en el conjunto de análisis PD-L1 positivo, seguido de SLP y TRO en el conjunto de análisis ITT. La prueba de hipótesis se detendría en el primer criterio de valoración no significativo. Asimismo, se planificó calcular valores nominales de p para otros análisis de eficacia, incluidos los análisis finales no mencionados previamente.

Resultados

Se aleatorizaron 997 pacientes (501 al brazo experimental y 496 al brazo control). En general, las características basales estaban equilibradas entre los distintos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 61,0 años (rango intercuartílico [RIC]: 53,0-67,0), y la mayoría de los participantes (65,5%) tenía menos de 65 años, mientras que sólo el 6% tenía más de 75 años. Los participantes eran principalmente varones (69,4%). La mayoría de los pacientes procedían de centros situados en Asia oriental (75,0%) y el resto (25,0%) de otras regiones (incluyendo EE.UU. y

Europa), y el 75,0% de los pacientes eran de raza asiática y el 22,4%, de raza blanca. Mayoritariamente, los pacientes presentaban un estado funcional basal evaluado mediante ECOG de 1 (67,6%), adenocarcinoma de estómago (80,2%) y no habían sido sometidos previamente a gastrectomía/esofagectomía (72,7%). Casi todos tenían enfermedad metastásica (98,7%), y el 37,9% y el 43,5% de los participantes tenía metástasis hepáticas y peritoneales, respectivamente. El 20,8% de los pacientes recibió ≥1 tratamiento neoadyuvante/adyuvante previo antes de entrar en el estudio. El 54,8% de los pacientes presentaba una expresión de PD-L1 ≥5%.

En cuanto a las opciones de QT durante el ensayo, la mayoría de los pacientes recibieron oxaliplatino más capecitabina (93,4%), frente a cisplatino más 5-FU (6,6%).

En los pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una puntuación de TAP ≥5 %, las características iniciales de la población del estudio eran similares: mediana de edad de 62 años (rango: 23-84); 39,2 % de 65 años o más; 72,2 % hombres; 23,1 % de raza blanca y 73,8% de raza asiática; 33,7 % con ECOG 0 y 66,3 % con ECOG 1. En total, en el 79,9 % de los pacientes el tumor primario estaba situado en el estómago; el 98,5 % de los pacientes presentaban enfermedad metastásica en el momento inicial y el 43,6 % y el 39,7 % de los pacientes tenían metástasis hepática y peritoneal, respectivamente.

SG en el conjunto de análisis PD-L1 positivo (PD-L1 TAP≥5%)

Para los pacientes con una puntuación TAP de PD-L1 ≥5%, la variable principal de valoración de la SG se cumplió en el análisis intermedio (fecha de corte de datos: 8 de octubre de 2021) en el brazo experimental se produjeron 130 eventos (47,4%), mientras que en el brazo control se produjeron 161 (59,2%), y el HR estratificado fue de 0,74 (IC 95%: 0,59, 0,94; valor p unilateral de 0,0056; mediana de SG de 17,2 frente a 12,6 meses para el brazo tislelizumab frente al brazo comparador).

El análisis final (fecha de corte de datos: 28 de febrero de 2023) de la SG en el conjunto de análisis PD-L1-positivo mostró resultados consistentes con los anteriores: tras un seguimiento mediano de 32,5 meses en el brazo tislelizumab y de 32,2 meses en el brazo comparador, se produjeron 192(70,1%) eventos en el brazo tislelizumab y 219 (80,5%) en el brazo comparador, con un HR estratificado para la SG de 0,71 (IC95%: 0,58; 0,86; valor p nominal=0,0003; mediana de SG de 16,4 frente a 12,8 meses para el brazo tislelizumab frente al brazo comparador).

SG en la población ITT

A la fecha del corte de datos para el análisis final (28 de febrero de 2023), la mediana de seguimiento para la SG era de 32,9 meses (IC 95%: 30,5; 35,2) en el brazo de tislelizumab y de 32,5 meses (IC 95%: 31,2; 35,0) en el brazo comparador, con menor número de eventos de muertes en el brazo de tislelizumab (370 [73,9%] pacientes) en comparación con el grupo de control (406 [81,9%] pacientes).

La mediana de SG fue de 15,0 meses (IC 95%: 13,6; 16,5) en el brazo de tislelizumab y de 12,9 meses (IC 95%:12,1;14,1) en el brazo control, con un HR estratificado de 0,80 (IC 95%: 0,70; 0,92; p=0,0011) para tislelizumab respecto al brazo control.

SLP en el conjunto de análisis PD-L1 positivo (PD-L1 TAP ≥5%)

A la fecha del corte de datos para el análisis intermedio (8 de octubre de 2021), considerando el conjunto de análisis que incluía los pacientes con una puntuación TAP de PD-L1 ≥5%, se habían producido menos eventos en el brazo de tislelizumab (169 [61,7%] pacientes) en comparación con el grupo de control (206 [75,7%] pacientes).

La mediana de SLP fue de 7,2 meses (IC 95%: 5,8; 8,4) en el brazo de tislelizumab y de 5,9 meses (IC 95%: 5,6; 7,0) en el brazo control, con un HR estratificado de 0,67 (IC 95%: 0,55; 0,83; p < 0,0001) para tislelizumab respecto al brazo control.

A la fecha del corte de datos para el análisis final (28 de febrero de 2023), la mediana de SLP fue de 7,2 meses (IC 95%: 5,8;8,4) en el brazo de tislelizumab y de 5,9 meses (IC 95%: 5,6;7,0) en el brazo control, con un HR estratificado de 0,68 (IC 95%: 0,56; 0,83) para tislelizumab respecto al brazo control.

SLP en la población ITT

Dado que el resultado en el análisis intermedio para la SLP en el conjunto de análisis PD-L1-positivo fue estadísticamente significativo pero no lo fue para la TRO, no se realizaron más pruebas para la SLP y la TRO en la población ITT, por lo que el valor p de la prueba de comparación de la SLP en el conjunto de análisis ITT es únicamente nominal.

A la fecha del corte de datos para el análisis final (28 de febrero de 2023), se habían producido menos eventos en el brazo de tislelizumab (361 [72,1%] pacientes) en comparación con el grupo de control (391 [78,8%] pacientes).

La mediana de SLP fue de 6,9 meses (IC 95%: 5,7; 7,2) en el brazo de tislelizumab y de 6,2 meses (IC 95%: 5,6; 6,9) en el brazo control, con un HR estratificado de 0,78 (IC 95%: 0,67; 0,90; p nominal<0,0001) para tislelizumab respecto al brazo control.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó en el conjunto de análisis ITT basándose en análisis descriptivos mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ STO22 y EQ-5D-5L.

El tiempo hasta el deterioro se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de una disminución de ≥ 10 puntos en estado global de salud (GHS) o la función física del EORTC QLQ-C30, y ≥ 10 puntos de aumento en la fatiga del EORTC QLQ-C30 y en las puntuaciones de disfagia, dolor, restricciones dietéticas y síntomas gastrointestinales superiores del EORTC QLQ-STO22.

Las tasas de cumplimentación de los tres cuestionarios fueron similares en ambos brazos al inicio del estudio, y en los ciclos 4 y 6, con tasas de cumplimentación ajustadas superiores al 91% en el ciclo 4 y superiores al 96% en el ciclo 6.

Los resultados del análisis del tiempo hasta el deterioro, mostraron que el tratamiento con tislelizumab-QT se asoció con un menor riesgo de eventos de deterioro en cuanto al GHS (HR estratificado= 0,77 [IC 95%: 0,60; 0,98]), funcionamiento físico (HR estratificado= 0,72 [IC 95%: 0,57; 0,92]), síntomas generales de cáncer gástrico (HR estratificado= 0,64 [IC 95%: 0,45; 0,92]), dolor/malestar (HR estratificado= 0,74 [IC 95%: 0,58; 0,96]) y síntomas gastrointestinales superiores (HR estratificado= 0,73 [IC 95%: 0,56; 0,95]). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento en cuanto al riesgo de empeoramiento de la fatiga, la disfagia/odinofagia o las restricciones dietéticas. La mediana de tiempo hasta el deterioro no se alcanzó en el brazo experimental, y fue de 38,0 meses (IC 95%: 26,7; no alcanzado [NA]) en el brazo comparador (HR estratificado=0,77 (IC 95%: 0,60; 0,98); p nominal=0,0168).

Análisis de subgrupos

La aleatorización se estratificó según los siguientes factores:

- Expresión de PD-L1 (positiva [≥ 5%] vs. negativa).
- Región geográfica: China vs. Japón y Corea del Sur vs. EE.UU., Europa y otras regiones.
- Presencia de metástasis peritoneal (sí vs. no).
- QT elegida por el investigador (oxaliplatino + capecitabina vs. cisplatino + 5-FU).

El análisis según la expresión de PD-L1 TAP≥ 5% coincide con el análisis de la variable principal del ensayo, por lo que no se expondrá en este apartado.

En cuanto al análisis en función de la región geográfica, los resultados fueron numéricamente mejores en la región "resto del mundo", pero sin embargo, como el intervalo de confianza para el HR estratificado en el subgrupo "Japón y Corea del Sur" incluye el valor 1, dichas diferencias numéricas halladas no pueden ser confirmadas ni refutadas con la evidencia disponible.

Respecto al análisis en función de la presencia de metástasis peritoneales, no se encontraron diferencias numéricamente significativas entre ambos subgrupos.

El análisis de subgrupos en función de la QT elegida por el investigador no permite confirmar ni refutar la existencia de diferencias entre ambos subgrupos, ya que el HR estratificado para el subgrupo cisplatino+5-FU cruzaba el valor neutro. Además, el subgrupo de pacientes tratados con cisplatino+5-FU incluyó un número limitado de pacientes (35 y 31 pacientes en cada brazo de tratamiento), por lo que la representatividad de estos resultados sería, en cualquier caso, limitada.

Asimismo, además de los ya mencionados, en el protocolo se estableció la evaluación de los resultados de eficacia en función de los siguientes factores: región geográfica (Asia frente al resto del mundo), raza, edad (< 65 vs ≥ 65 años), sexo, ECOG (0 vs. 1), presencia de metástasis hepáticas, estatus MSI/MMR, gastrostomía previa, terapia adyuvante o neoadyuvante previa, número de localizaciones metastásicas (0-2 vs. ≥3). En ninguno de ellos se encontraron diferencias numéricamente significativas entre los subgrupos.

Se realizó otro análisis de subgrupo no preespecificado en el protocolo, que analizó la eficacia en función de los subgrupos de edad <65 años, 65-75 años y ≥75 años. El HR del subgrupo de pacientes ≥75 años fue mayor que 1 (HR=1,06 [IC95%: 0,58-1,95]), lo que sugiere que no existiría beneficio en este subgrupo, si bien como el IC95% cruzó el 1 las diferencias numéricas con los resultados del resto de subgrupos no se pueden confirmar o descartar.

En cualquier caso, se ha de tener en cuenta que los resultados de los análisis de subgrupos son tan solo exploratorios y no confirmatorios.

Seguridad (27)

Los datos de seguridad que respaldaron la solicitud de autorización de comercialización de tislelizumab para el tratamiento de primera línea del AG/UGE HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de positividad del área tumoral (TAP)≥5 % proceden del análisis final del ensayo pivotal 305.

La población de seguridad del ensayo RATIONALE-305 (n = 992) incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tislelizumab (n=498) o placebo (n=494) en combinación con QT. La mediana de exposición a tislelizumab o placebo fue de 5,91 (RIC=3,32-11,89) meses y de 5,65 (RIC=3,02-9,82) meses en los brazos de tislelizumab y placebo. La mediana de intensidad de dosis en el brazo tislelizumab fue de 64,03 mg (RIC=60,22-66,77) de tislelizumab, y la mediana de la dosis acumulada fue de 1600 (800-3200) mg. A fecha de corte de datos, habían discontinuado el tratamiento el 92,2% de los pacientes del brazo tislelizumab y el 95,1% de los pacientes del brazo comparador: la mayor parte (56,0% y 67,2% respectivamente), por progresión de la enfermedad, mientras que el 13,9% y el 5,7% lo hicieron por eventos adversos (EA), y el 9,2% y 7,5%, por abandono por el paciente.

La práctica totalidad de los pacientes de ambos brazos de tratamiento (99,4% y 98,4%) notificó algún EA durante el ensayo. El 65,1% y el 53,0% sufrió algún EA que se consideró relacionado con tislelizumab o placebo, respectivamente. Los EA más frecuentes (≥ 30% en cualquier grupo) de cualquier grado en la población de seguridad del ensayo RATIONALE-305 fueron las náuseas (50,4% en el brazo experimental vs. 48,4% en el brazo control) , disminución del apetito (41,2% vs. 42,3%), anemia (39,6% vs. 42,3%), vómitos (36,1% vs. 36,2%), disminución del recuento de plaquetas (35,5% vs. 38,1%), disminución del recuento de neutrófilos (33,7% vs. 33,0%) y aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) (31,3% vs. 30,4%). Los únicos EA para los que se detectaron diferencias en la frecuencia de aparición iguales o

mayores al 5% entre los brazos fueron el hipotiroidismo (12,9% en el brazo experimental vs. 2,6% en el brazo control) y la pirexia (20,1% vs 14,4%).

El 69,5% de los pacientes del brazo experimental y el 65,6% de los pacientes del brazo comparador tuvo algún EA degrado≥3. El 54,2% y el 49,8% sufrió algún EA de grado≥3 que se consideró relacionado con tislelizumab o placebo, respectivamente. El único EA de grado ≥3 para el que se detectaron diferencias ≥2% entre brazos en la frecuencia de aparición fue la anemia (8,0% en el brazo experimental vs. 10,7% en el brazo control).

Por su parte, el 42,4% y el 36,0% de los pacientes de los brazos experimental y placebo, respectivo, tuvo algún EA que se consideró grave (SAE, por sus siglas en inglés). El 17,1% y el 7,7% sufrió un SAE que se consideró relacionado con tislelizumab o placebo, respectivamente. Los SAE más frecuentes (frecuencia ≥2% en alguno de los brazos) fueron disminución del recuento de plaquetas (3,2% en el brazo experimental vs. 3,4% en el brazo comparador), neumonía (2,4% vs. 2,8%), muerte (2,0% vs. 1,0%) y anemia (0,8% vs. 2,0%). Los SAE que se relacionaron con el tratamiento de estudio (tislelizumab o placebo, según proceda) que aparecieron con una frecuencia ≥1% en alguno de los brazos fueron disminución del recuento de plaquetas (1,8% vs. 1,6%), hepatitis inmunomediada (1,0% vs. 0,2%) y neumonitis (1,0% vs. 0,0%).

El número de pacientes que fallecieron durante el tratamiento fue ligeramente superior en el brazo de tislelizumab+QT (8,4%) en comparación con el brazo de placebo+QT (7,1%). La causa más frecuente de muerte durante el tratamiento en el ensayo pivotal fue la enfermedad en estudio (4,6%). En el 3,8% de los pacientes del brazo tislelizumab+QT se notificó un EA como causa de muerte. Los EA que causaron la muerte en al menos dos pacientes del brazo tislelizumab+QT fueron muerte, sepsis, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria, deterioro general de la salud física, hemorragia gástrica y hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, no se identificó ningún acontecimiento específico que condujera a la muerte.

El 30,9% de los pacientes del brazo tislelizumab y el 11,7% de los pacientes del brazo control tuvieron al menos un EAIM durante el ensayo. El 6,8% y el 1,8%, respectivamente, tuvieron al menos un EAIM de grado 3, y un paciente del brazo tislelizumab tuvo un EAIM grado 5 (fallecimiento). El 7,4% y el 1,8% de los pacientes de los brazos experimental y control, respectivamente, tuvieron al menos un EAIM considerado como grave.

Los EAIM más frecuentes (frecuencia ≥2% en alguno de los brazos de tratamiento) fueron el hipotiroidismo inmunomediado (12,7% vs. 3,0% en los brazos experimental y control, respectivamente), las reacciones adversas inmunomediadas en la piel (10,6% vs. 3,0%), la neumonitis inmunomediada (3,8% vs. 0,4%), el hipertiroidismo inmunomediado (3,2% vs. 1,0%), la hepatitis inmunomediada (2,0% vs. 0,4%), y la colitis inmunomediada (1,2% vs. 2,0%). El único EAIM de grado ≥3 que apareció con una frecuencia ≥2% en el brazo de tislelizumab fue la hepatitis inmunomediada (2,0%).

No todos los EAIM se resolvieron durante el ensayo. En el momento de la fecha de corte de datos, se habían resuelto aproximadamente el 53,4% de todos los EAIM notificados en el brazo experimental. Sin embargo, aproximadamente el 37,6% de todos los EAIM notificados en el brazo experimental aún no se habían recuperado/resuelto en el momento de la fecha de corte. La mayor incidencia (≥50%) de EAIM no recuperados/resueltos se notificó para las discrasias sanguíneas(n=1/1 [100,0%]), el hipotiroidismo (n=45/77 [58,4%]) y la hipofisitis (n=1/2 [50%]). Aunque no se ha identificado ningún problema de seguridad importante, debe tenerse en cuenta que aproximadamente el 37,6% (88/234) de todos los EAIM notificados para tislelizumab+QT aún no se habían recuperado/resuelto en el momento de la fecha de corte de datos y que en varias categorías de EAIM la incidencia de eventos no resueltos/recuperados era bastante alta (≥30%).

El 6,6% de los pacientes del brazo tislelizumab y el 3,0% del brazo control experimentaron al menos un EA relacionado con la infusión. Los EA más frecuentes (frecuencia ≥1% en alguno de los brazos de tratamiento) fueron los escalofríos (3,0% vs. 0,4%), las reacciones de hipersensibilidad (1,4% vs. 0,6%) y el rash (1,2% vs. 0,2%). El 1,0% y el 0,6% de los

pacientes experimentaron al menos un EA relacionado con la infusión de grado ≥3. Las frecuencias de los EA relacionado con la infusión de grado ≥3 individuales fueron menores al 1% en ambos brazos de tratamiento.

De los 470 pacientes del ensayo RATIONALE-305 en los que se evaluaron los anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés), 107 (22,8%) presentaron ADA de aparición durante el tratamiento, 106 (22,6%) ADA inducida por el tratamiento y 1 (0,2%) ADA potenciada por el tratamiento. Se registraron ADA persistentes en 64 (13,6%) pacientes y ADA transitorios en 42 (8,9%) pacientes. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 6 (1,3%) pacientes, sin evidencia de alteración de la farmacocinética o de los resultados clínicos. El patrón de incidencia de ADA fue similar en los pacientes PD-L1-positivos que en la población general del ensayo RATIONALE-305.

En el conjunto de análisis que incluyó todos los pacientes que recibieron tislelizumab 200 mg cada 3 semanas, se observaron las siguientes tasas de EA para la población ADA-positiva en comparación con la población ADA-negativa, respectivamente: EA de grado ≥ 3 78,5% frente a 74,5%, SAE 44,7% frente a 41,5%, EA que condujeron a la interrupción del tratamiento con tislelizumab 14,4% frente a 13,8%.

El análisis del impacto del estado ADA-positivo en la farmacocinética mostró una exposición reducida de tislelizumab en los pacientes ADA-positivos, hecho ya observado en otros estudios de terapia combinada con tislelizumab. Sin embargo, no se pudo demostrar ninguna repercusión de este hallazgo en la respuesta clínica.

Seguridad en subgrupos seleccionados:

Edad:

Se notificaron más EA en pacientes ≥75 años en el brazo experimental (64,3%) en comparación con el grupo de edad de <65 años (40,1%) y el grupo de edad de ≥65 a <75 años (43,6%). Además, no se observó una diferencia tan significativa en el brazo control (< 65 años: 33,0%; ≥65 a <75 años: 41,2% y ≥75 años: 41,4%;). Sin embargo, el número de pacientes en el grupo de edad ≥ 75 años es bajo (28 en el brazo experimental y 29 en el brazo control), por lo que los resultados deben interpretarse con cautela. En general, aunque debe tenerse en cuenta el aumento de los EA en la población de pacientes ≥ 75 años tratados con tislelizumab+QT y se observa que la combinación de tislelizumab+QT podría tener un mayor impacto en la seguridad de la población de edad avanzada (≥ 75 años) en comparación con los pacientes <75 años, los EA no parecen deberse a enfermedades específicas de la población de pacientes ≥ 75 años. Además, los EA parecen reflejar en general la enfermedad subyacente y no se observaron nuevos EA en esta población.

Raza:

El número de EA notificados por raza fue en general similar entre pacientes de raza asiática y blanca en el ensayo 305 para ambos brazos de tratamiento y no se observaron diferencias clínicas significativas en la aparición de EA. El número de pacientes de otras razas es demasiado limitado para extraer conclusiones fiables.

Por su parte, los resultados para el conjunto de datos de seguridad PD-L1-positivos fueron coherentes con los del conjunto de datos de seguridad del ensayo RATIONALE-305.

En general, no se observaron diferencias clínicas significativas entre los brazos de tratamiento para la mayoría de las categorías especiales de población.

Discusión

El cáncer gástrico es una de las neoplasias con mayor tasa de mortalidad a nivel global. 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 con los tratamientos disponibles.

En este escenario, tislelizumab, en combinación con QT basada en platino y fluoropirimidina ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de primera línea del AG/UGE HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de positividad del área tumoral (TAP)≥5 %.

El diseño del ensayo RATIONALE-305 se considera adecuado según los criterios de la guía de la EMA para ensayos clínicos oncológicos (30). Se trata de un ensayo clínico con un diseño, variables y criterios de inclusión y exclusión adecuados para definir a la población diana. Es especialmente valorable que la variable principal se midiera en la subpoblación PD-L1 positiva, ya que de esta forma se proporciona a este análisis un poder estadístico suficiente para poder afirmar que las diferencias entre ambos brazos de tratamiento son estadísticamente significativas para esta subpoblación de especial relevancia.

Se permitió la inclusión de pacientes con independencia de su expresión de PD-L1, pero se exigía una muestra tumoral disponible para la determinación de este valor mediante el test Ventana PD-L1 (SP263).

Los criterios de estratificación de la aleatorización (región, opción de QT, presencia de metástasis peritoneal y expresión de PD-L1), se pueden considerar aceptables.

La elección de CAPOX o FP como regímenes de QT fue determinada por el investigador antes de la aleatorización.Cuando se inició el reclutamiento del ensayo en 2018, aún no se disponía de otros tratamientos actualmente utilizados en primera línea, como los basados en inmunoterapia, por lo que el comparador utilizado en el ensayo se ajusta a las opciones de tratamiento estándar recomendadas a nivel europeo y se puede considerar adecuado(14).

Los resultados en la población general de pacientes con AG/UGE mostraron un beneficio moderado de la adición de tislelizumab a la QT estándar en primera línea en cuanto a SG y SLP. Este beneficio fue más pronunciado en el conjunto de análisis predefinido PD-L1 positivo (puntuación PD-L1 ≥ 5%, que supuso el 55% de la población de estudio), lo que indica que el efecto del tratamiento en la población global está impulsado por el efecto en la subpoblación PD-L1 positiva. Los análisis de subgrupos del estudio pivotal indicaron una asociación entre los resultados de eficacia y los niveles de expresión de PD-L1, con un beneficio más pronunciado para la subpoblación con PD-L1 ≥10%. Los resultados de los subgrupos son biológicamente plausibles, y la correlación entre el estado de PD-L1 y la eficacia en esta indicación ha conllevado indicaciones restringidas a la subpoblación PD-L1 positiva también para otros ICI(31,32). Dado que la adición de tislelizumab al tratamiento con QT supone un incremento en la toxicidad, durante la evaluación europea se consideró que el balance beneficio/riesgo no era favorable en la población global del estudio, y por tanto la indicación autorizada se restringió a la subpoblación PD-L1 TAP ≥5%.

La mayoría (aproximadamente el 75%) de los pacientes incluidos en el ensayo RATIONALE-305 eran de raza asiática y aproximadamente el 22% de los pacientes incluidos en el estudio eran de raza blanca. Esto podría dificultar la extrapolación de los resultados a nuestro entorno y limitar la interpretación del análisis de subgrupos por raza. Sin embargo, en anteriores autorizaciones de comercialización de tislelizumab se demostró que los resultados obtenidos principalmente en pacientes asiáticos son aplicables a los pacientes europeos y, por tanto, pueden extrapolarse a la población europea candidata a recibir tislelizumab(27).

En el análisis en función de los subgrupos de edad <65 años, 65-75 años y ≥75 años (no preespecificado en el protocolo del ensayo), el resultado del HR para la supervivencia global sugiere que no existiría beneficio en el subgrupo de ≥75 años, si bien por el pequeño tamaño muestral el IC95% es muy amplio y no se puede confirmar o descartar finalmente esta diferencia en el efecto.

Se realizó un cambio sustancial en la variable principal en la versión 2.0 del protocolo antes del análisis intermedio. Se pasó de prever utilizar SLP y SG en las subpoblaciones de pacientes con puntuación PD-L1 TAP ≥5% y en todos los pacientes aleatorizados, a considerar únicamente SG en pacientes con puntuación PD-L1 TAP ≥5% y en todos los pacientes aleatorizados, debido a que la SLP no se considera una variable subrogada adecuada de la SG en los

estudios clínicos con anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 como tratamiento de primera línea para el AG/UGE avanzado/metastásico, y la SG es la variable más útil para medir directamente el beneficio clínico de un tratamiento en neoplasias malignas sólidas avanzadas o metastásicas con mal pronóstico(30). Por lo tanto, este cambio relevante en la variable principal ha supuesto una ventaja frente a la variable principal originalmente elegida, ya que supone disponer de una variable principal de tipo final en la subpoblación de estudio de interés.

En cuanto a las opciones de QT, la mayoría de los pacientes recibieron oxaliplatino más capecitabina (93,4%), frente a cisplatino más 5-FU (6,6%). Estas opciones de QT se consideran adecuadas y representan los regímenes más utilizados en la práctica clínica habitual en España según el registro nacional AGAMENON (22). Los resultados del subgrupo de pacientes que recibieron cisplatino más 5-FU mostraron una mediana de SG inferior en ambos brazos de tratamiento (9,6 y 9,8 meses, respectivamente) y un HR menos favorable (0,89 [IC 95%: 0,53; 1,50]) en comparación con los pacientes tratados con oxaliplatino más capecitabina (mediana de SG 15,3 y 13,0 meses, HR=0,79; IC 95%: 0,68; 0,91). Sin embargo, la interpretación de los resultados en el subgrupo de cisplatino/5-FU se ve dificultada por el pequeño tamaño de la muestra y el amplio intervalo de confianza que además cruza el valor neutro, y no hay razones biológicas evidentes para esperar un efecto terapéutico diferente de tislelizumab según el régimen de QT.

En este contexto, tislelizumab, en combinación con QT basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del AG/UGE HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación TAP≥5 %, ofrece un beneficio clínico relevante al mejorar la SG en comparación con la QT (oxaliplatino más capecitabina o cisplatino más 5-FU). En concreto, en el ensayo pivotal, tislelizumab más QT mostró una mediana de SG de 16,4 meses frente a 12,8 meses con placebo más QT, con un HR de 0,71 (IC95%: 0,58; 0,86; valor p nominal=0,0003) en el análisis final de la subpoblación con expresión de PD-L1 de puntuación TAP ≥5%. Dado el mal pronóstico de los pacientes en esta indicación, un aumento de la mediana de la SG de 3,6 meses con un HR 0,71 puede considerarse clínicamente significativo. Los datos de seguridad de tislelizumab en el ensayo RATIONALE-305 reflejan en general el perfil de toxicidad conocido de los ICI en combinación con QT, y no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Asimismo, la escala ESMO-MCBS v1.1., desarrollada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), permite evaluar el beneficio clínico de los fármacos oncológicos para tumores sólidos, en base a una serie de variables(33). La evaluación de tislelizumab en el tratamiento de primera línea del AG/UGE HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación TAP≥5 % se enmarca en un escenario no curativo, por lo que se utiliza el formulario 2A, y la puntuación de beneficio clínico que obtiene es de 3 puntos (34), pendiente de evaluar los datos de calidad de vida para valorar un posible ajuste. Esta escala tiene 5 niveles y los niveles 4 y 5 corresponden a una magnitud sustancial de beneficio clínico en este contexto(33).

Entre las opciones de tratamiento autorizadas para el tratamiento de primera línea del AG/UGE HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos se encuentran nivolumab, pembrolizumab y tislelizumab (que disponen de indicación autorizada en la UE junto con QT en pacientes con diferentes grados de expresión de PD-L1), y zolbetuximab (que ha sido autorizado junto con QT en pacientes cuyos tumores presenten positividad para CLDN18.2). La base de estos esquemas de tratamiento sigue siendo los dobletes de platino (cisplatino u oxaliplatino) junto con una fluoropirimidina (5-fluorouracilo o capecitabina), a los que se pueden valorar adicionar los medicamentos antes mencionados (14). En casos seleccionados, se pueden plantear otras opciones como serían el uso de irinotecán en pacientes que no toleren los platinos, el uso de tripletes basados en taxanos, y/o la resección de metástasis en pacientes oligometastásicos y que respondan a QT, pero dichas situaciones no se discutirán en este informe por tratarse de estrategias valorables únicamente en pacientes individuales, tras un estudio cuidadoso del beneficio/riesgo de estas(14).

Nivolumab ha sido autorizado en la UE en combinación con QT de combinación basada en fluoropirimidina y platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago avanzado o metastásico HER2 negativo cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS≥ 5.

La eficacia y seguridad de nivolumab en esta indicación fue evaluada en el ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto CheckMate 649(35,36).

En el diseño original del estudio se comparó nivolumab en combinación con ipilimumab frente a QT. Posteriormente a través de una enmienda al protocolo se añadió un nuevo brazo al estudio (nivolumab +QT) con aleatorización 1:1:1, modificando la variable principal a la comparación de nivolumab + QT frente a QT. El reclutamiento del brazo de nivolumab en combinación con ipilimumab se cerró debido a un incremento de toxicidad y muertes prematuras.

Las variables coprimarias de eficacia fueron la SG y la SLP en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5. La SLP fue evaluada mediante revisión central ciega independiente (BICR, por sus siglas en inglés) según RECIST versión 1.1.

La QT utilizada fue FOLFOX (oxaliplatino, leucovorina y fluorouracilo) o CapeOX. Se incluyeron un total de 1581 pacientes que no hubiesen recibido tratamiento sistémico previo (incluyendo inhibidores de HER2), de los cuales 955 (60,4%) presentaban expresión de PD-L1 (CPS≥5).

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. En pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 la mediana de , edad fue de 62 años, el 11% tenía ≥ 75 años, el 71% eran hombres, y el 69% eran de raza blanca. El estado funcional basal evaluado mediante ECOG fue 0 (42%) o 1 (58%). Las localizaciones de los tumores fueron un 70% gástricos, un 18% en la UGE y un 12% en el esófago.

Para los pacientes que expresaban PD-L1 (CPS≥5), la mediana de SG fue de 14,4 meses vs. 11,1 meses para los brazos de nivolumab + QT vs. QT, respectivamente (HR=0,71; IC98,4%: 0,59 a 0,86; p<0,0001). La mediana de SLP fue de 7,7 vs. 6,1 meses, respectivamente (HR=0,68; IC98%: 0,56 a 0,81; p<0,0001).

Estos resultados, especialmente los de SG, pueden considerarse clínicamente significativos; en este sentido, la aplicación del formulario 2A de la escala ESMO-MCBS v1.1 en la subpoblación HER2-, PD-L1 CPS ≥5 del ensayo resulta en una puntuación de “4”(37).

Pembrolizumab ha sido autorizado en la UE en combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino 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.

La eficacia de pembrolizumab en esta indicación se estudió en el ensayo clínico KEYNOTE-859 (38,39). Este fue un ensayo clínico de fase III, de superioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo más QT.

La variable primaria de eficacia evaluada fue la SG, y la SLP se evaluó como variable secundaria mediante una revisión central independiente enmascarada (RCIE), utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1). 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.

Se incluyó un total de 1579 pacientes, que fueron aleatorizados 1:1 para recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas combinado con QT elegida por el investigador [cisplatino 80 mg/m2 más 5-FU 800 mg/m2/día durante 5 días (PF) u oxaliplatino 130 mg/m2 más capecitabina 1000 mg/m2 dos veces al día durante 14 días (CAPOX)] (n=790), o bien placebo combinado con QT elegida por el investigador (mismos esquemas que en el brazo pembrolizumab) (n=789). El esquema de QT debía elegirse antes de la aleatorización.

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. El 78 % tenían tumores que expresaban PD-L1 con una 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 (IC95 %: 11,6-14,2) para el grupo de pacientes que recibieron pembrolizumab más QT y 11,4 meses (IC95%, 10,5-12,0) para los pacientes que recibieron solo QT [HR=0,74 (IC 95%, 0,65-0,84), p<0,0001]. El análisis de la población con expresión baja de PD-L1 fue realizado *post hoc*, lo que supone una limitación.

De nuevo, la mejora en la SG puede considerarse clínicamente significativa, y aplicando la escala ESMO-MCBS, se ha obtenido una valoración de "4"(40).

Por otra parte, se han publicado otros ensayos que investigan principios activos como sintilimab, cadonilimab (ensayos fase III realizados en pacientes chinos(41,42))(43) y bemarituzumab (ensayo fase II, el ensayo fase III está en curso(43,44)), todos ellos en combinación con QT, en esta indicación, si bien a fecha de redacción de este informe no han sido autorizados en la UE ni están disponibles

y por tanto no se pueden considerar comparadores de tislelizumab en este escenario.

El análisis de biomarcadores de muestras tumorales de pacientes con AG/UGE demuestra que existe una superposición en cuanto a la positividad para estos biomarcadores: en los ensayos GLOW y SPOTLIGHT, aproximadamente el 13-22% de los tumores CLDN18.2-positivos eran también PD-L1 positivos (CPS ≥ 5) (15,16). Un estudio unicéntrico, retrospectivo, de vida real realizado en Japón reportó, en pacientes con tumores CLDN18.2 positivos (n=75), una expresión de PD-L1 CPS ≥1 en n=71 (94,7%), CPS ≥5 en n=27 (36%) y CPS ≥10 en n=8 (10,7%)(17), mientras que un estudio retrospectivo realizado en Italia reportó que el 18% de los pacientes CLDN18.2 positivos eran PD-L1 CPS ≥ 5(18). Además, varios estudios retrospectivos informaron de que hasta el 79% de los tumores CLDN18.2-positivos eran PD-L1 CPS ≥ 1 (19–21).Otros biomarcadores, como la amplificación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) (detectada en el 4-7% de los casos) y la sobreexpresión del FGFR2b (30% de los casos), podrían unirse pronto al panel de biomarcadores establecido en la práctica clínica((14).

Estos datos subrayan la importancia de una caracterización precisa de los pacientes, en términos de biomarcadores (HER-2, PD-L1, CLDN18.2 y MMR,), para optimizar la selección terapéutica en primera línea del AG/UGE.

Por otra parte, recientemente ha sido autorizado zolbetuximab en combinación con QT basada en platino y fluoropirimidina como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la UGE, HER-2 negativo, localmente avanzado irresecable o metastásico, cuyos tumores presenten positividad para CLDN18.2. Es decir, este medicamento está dirigido a otra diana terapéutica, pero se estima que ambas subpoblaciones de pacientes, la que presenta positividad para CLDN18.2 y la PD-L1 positiva, se solapan de forma no despreciable. Por tanto, la subpoblación de pacientes doble positivo sería potencialmente candidata a recibir bien zolbetuximab, bien un inhibidor de punto de control inmunitario autorizado (nivolumab, pembrolizumab o tislelizumab).

Se dispone de dos metanálisis en red que han comparado la eficacia y seguridad de diversos regímenes de tratamiento en primera línea del AG/UGE HER-2 negativo:

- En el metanálisis en red de Zhang *et al* (45), se incluyeron 6 ensayos de diferentes regímenes de anti PD-1 en pacientes con tumores gástricos o de la UGE avanzados, incluyendo pembrolizumab+QT, nivolumab y tislelizumab+QT (las combinaciones de QT utilizadas fueron distintas entre los ensayos). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre ninguno de los regímenes que incluían un ICI en la población general, independientemente de la expresión de PD-L1, ni en la población de pacientes PD-L1 CPS≥5. No hallaron diferencias estadísticamente significativas para los EA relacionados con el tratamiento ni para los EA de grado≥ 3 entre ninguno de los regímenes que incluían un ICI. Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de EAIM para la comparación tislelizumab+QT vs.

sintilimab+QT (OR=1,70; IC95%: 1,05-2,77), mostrando un mayor riesgo de aparición de EAIM con la combinación tislelizumab+QT que con sintilimab+QT.

- En el metanálisis en red de Cai *et al.* (46), se incluyeron 23 tratamientos diferentes para el cáncer gástrico o de la UGE HER-2 negativo, avanzado irresecable o metastásico no tratado previamente, incluyendo, entre otras, las siguientes combinaciones de un ICI con QT: pembrolizumab+QT, nivolumab+QT, tislelizumab+QT (las combinaciones de QT utilizadas fueron distintas entre los ensayos). El resto de los regímenes incluidos eran mayoritariamente combinaciones de QT o QT junto con un anticuerpo monoclonal no disponible en Europa a fecha de redacción de este informe, por lo que se ofrecen los resultados más relevantes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre ninguno de los regímenes que incluían un ICI.

Las principales limitaciones identificadas en ambos metanálisis incluyen las diferencias en la distribución geográfica (que a su vez podría influir en los resultados), la variabilidad en las dosis, frecuencias y combinaciones de QT (que podría introducir sesgos y dificultar los análisis comparativos), y la falta de consistencia entre métodos de detección de PD-L1 (CPS vs. TAP).

Resulta fundamental considerar las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con tumores AG/UGE tras la progresión o el fracaso del tratamiento en el escenario previo, es decir, en el entorno neoadyuvante y/o adyuvante. En el ensayo CheckMate 577, que incluyó un 71% de pacientes con adenocarcinoma y un 42% de pacientes con tumores UGE, nivolumab ha demostrado su eficacia en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la UGE con enfermedad patológica residual después de quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía, mejorando de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (HR=0,69, IC 96,4%: 0,56-0,86, p=0,0003). Los resultados en términos de SG publicados en revistas revisadas por pares son aún inmaduros (47). En base a estos resultados, nivolumab ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la UGE con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa(31). Sin embargo, en el análisis intermedio del ensayo KEYNOTE-585, en el que se estudió el uso neoadyuvante y luego adyuvante de pembrolizumab+QT en pacientes adultos con AG/UGE localmente avanzado, resecable, no previamente tratado, los resultados no fueron estadísticamente significativos en cuanto a SLE y SG, si bien se alcanzó significación estadística para la respuesta patológica completa(48).

Por tanto, se plantea la cuestión de si los pacientes con recaída tras tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia serían aún candidatos a inmunoterapia combinada en primera línea en el escenario metastásico. Se ha de tener en cuenta que los ensayos clínicos pivotales de tislelizumab, nivolumab y pembrolizumab excluyeron a pacientes con uso previo de inmunoterapia, por lo que la evidencia al respecto es escasa.

Conclusión

Tislelizumab, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de positividad del área tumoral (TAP)≥5 %.

En el ensayo RATIONALE-305, tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina demostró superioridad de forma estadísticamente significativa a la quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico, con un HR=0,71 (IC95%: 0,58-0,86 y mediana de SG 16,4 vs. 12,8 meses) en el análisis final en la subpoblación PD-L1 TAP≥5 %. Este resultado se puede considerar clínicamente relevante, especialmente si se tiene en cuenta el mal pronóstico general de los pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la

unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico. Los resultados en el subgrupo de pacientes de más de 75 años no fueron numéricamente significativos, si bien el número de pacientes incluidos en este subgrupo fue muy bajo como para establecer conclusiones.

En el ensayo pivotal, la frecuencia de EA grado ≥ 3 fue similar entre tislelizumab-QT y placebo-QT, mientras que la frecuencia de EA graves y EA inmunomediados fue mayor en el brazo de tislelizumab. Además, en torno a un tercio de todos los EAIM notificados en el brazo de tislelizumab-QT aún no se habían recuperado o resuelto en el momento de la fecha de corte de datos. Los eventos adversos graves más frecuentes que se relacionaron con el tratamiento en el brazo de tislelizumab-QT en el ensayo pivotal fueron disminución del recuento de plaquetas, hepatitis inmunomediada y neumonitis. En general, el conjunto de datos de seguridad del ensayo pivotal refleja el perfil de toxicidad conocido de tislelizumab y de otros inhibidores de puntos de control en combinación con quimioterapia. No se han identificado nuevas señales de seguridad a partir de los datos del ensayo RATIONALE-305.

Entre las principales limitaciones a la hora de extrapolar los resultados del ensayo RATIONALE-305 a la población diana en nuestro entorno se encuentran la escasa representación de pacientes mayores de 75 años y especialmente la de pacientes de raza distinta a la asiática.

Dados los resultados del ensayo RATIONALE-305, se puede concluir que tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina supone una mejora terapéutica frente a la quimioterapia de combinación basada en platino y fluoropirimidina en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TAP≥5 % en cuanto a SG y perfil general de eventos adversos, y por tanto supone una opción preferente frente a la misma.

No se dispone de comparaciones directas frente a nivolumab y pembrolizumab en esta indicación, y las comparaciones indirectas disponibles, teniendo en cuenta sus limitaciones, no muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG ni a EA grado≥3 entre tislelizumab-QT, nivolumab-QT y pembrolizumab-QT. Con la evidencia disponible, las combinaciones de nivolumab, pembrolizumab o tislelizumab con QT suponen opciones de tratamiento de similar beneficio clínico y adecuadas para el tratamiento en primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica HER2 negativo localmente avanzado, irresecable o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 con un TAP≥5 % (tislelizumab), CPS≥5 (nivolumab) o ≥1 (pembrolizumab), si bien no se puede establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia entre ellas. Para la elección entre los distintos agentes disponibles se podrán tener en cuenta factores como el estado funcional del paciente, el grado de expresión de PD-L1, las terapias utilizadas en escenarios anteriores y otras enfermedades y factores de riesgo concomitantes, entre otros.

En aquella subpoblación en la que existe una superposición en cuanto a la positividad para CLDN18.2 y PD-L1 (que representa un porcentaje no despreciable de la población con adenocarcinoma gástrico o de UGE HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico), los pacientes serían potencialmente candidatos a recibir bien zolbetuximab, bien uno de los inhibidores de puntos de control inmunitario autorizado en la UE (nivolumab, pembrolizumab o tislelizumab). Sin embargo, debido a la ausencia de comparaciones directas o indirectas en este escenario a fecha de redacción de este informe, no se puede determinar la superioridad, inferioridad o equivalencia entre estas opciones terapéuticas en caso de doble positividad para CLDN18.2 y PD-L1. Por tanto, en este último escenario se podrá tener también en cuenta, además de los factores anteriormente mencionados, el perfil de eventos adversos de cada uno de los medicamentos y el mayor o menor grado de expresión de los distintos biomarcadores disponibles.

Grupo de expertos

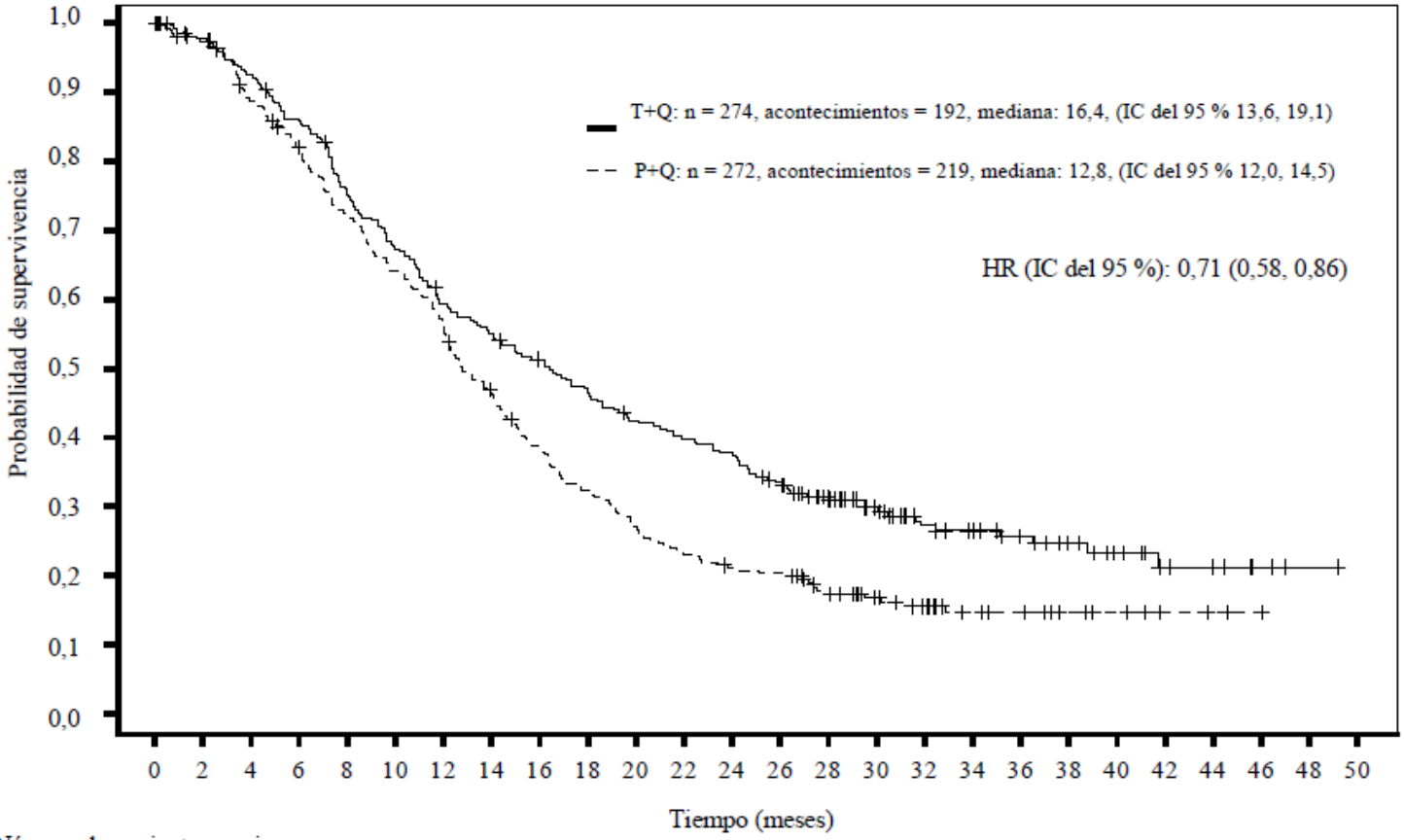
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Asociación española de gastroenterología (AEG), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), Sociedad Española de patología digestiva (SEPD), Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura A1. Gráfica Kaplan Meier de SG en el conjunto de análisis PD-L1 positivo (TAP ≥5%) en el análisis final del ensayo RATIONALE-305



Número de pacientes en riesgo

Tiempo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
T+Q	274	263	247	228	199	178	156	145	133	120	109	102	97	84	68	50	38	34	27	19	14	9	7	3	1	0
P+Q	272	261	236	215	190	168	148	120	99	83	69	59	53	51	39	29	23	16	14	9	7	3	2	1	0	0

T+Q = tislelizumab + quimioterapia, P+Q = placebo + quimioterapia
El test log-rank y el modelo de regresión de Cox se estratificaron por región (Asia oriental o EE. UU., Europa) y presencia de metástasis peritoneal.

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento.

Nombre	Tislelizumab + QT(28)	Pembrolizumab + QT(32)	Nivolumab + QT(31)	QT estándar(49)			
Presentación	Concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 ml	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	200 mg cada 3 semanas (Q3W), vía IV	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/m2 IV días 1-5 y cisplatino IV 80mg/m2 día 1, cada 3 semanas)	Esquema CAPOX (capecitabina 1000mg/m2 oral cada 12 horas, días 1-14 y oxaliplatino 130mg/m2 IV día 1, cada 3 semanas).	Ver esquema PF	Ver esquema CAPOX
Indicación aprobada en FT o no	Tislelizumab, en combinación con QT basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de positividad del área tumoral (TAP)≥5 %.	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 expresan 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.	No	No

Eventos adversos	**Muy frecuentes:** anemia, hipotiroidismo, tos, erupción, prurito, fatiga, disminución del apetito, aumento de ALT, AST y bilirrubina. **Frecuentes:** neumonía, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, hipertiroidismo, tiroiditis, hiperglucemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipertensión, disnea, neumonitis, náuseas, diarrea, estomatitis, hepatitis, artralgia, mialgia, aumento de fosfatasa alcalina y creatinina en sangre	**Muy frecuentes**: anemia, neutropenia, trombocitopenia, hipotiroidismo, hipocalemia, 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. **Frecuentes:** mareo, neuropatía periférica, visión borrosa, ojo seco, taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión, neumonitis, embolia pulmonar, derrame pleural, colitis, pancreatitis, estomatitis, gastritis, boca seca, hepatitis, alopecia, vitíligo, urticaria, piel seca, eritema, espasmos musculares, debilidad muscular, artritis, fallo renal (incluido daño renal agudo), dolor torácico, dolor, escalofríos, hipernatremia, hipermagnesemia, elevación de la hormona estimulante tiroidea, elevación de la gamma-glutamil transferasa	**Muy frecuentes:** anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, disminución del apetito, hiperglucemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, 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. **Frecuentes:** neumonía, bronquitis, reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica), hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, deshidratación, disminución de peso, hipoglucemia, neuropatía periférica, mareo,	**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).

			visión borrosa, ojo seco, taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión, neumonitis, derrame pleural, colitis, estomatitis, boca seca, vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, artritis, fallo renal (incluyendo daño renal agudo), dolor, dolor torácico, edema, elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia.				
Conveniencia	Administración por perfusión IV en hospital de día (tislelizumab: primera administración 60min, siguientes en 30 min si buena tolerancia) cada 3 semanas. Se debe confirmar la expresión tumoral de PD-L1 mediante una prueba validada.	Administración por perfusión IV en hospital de día (pembrolizumab: 30 min) cada 3 semanas Se debe confirmar la expresión tumoral de PD-L1 mediante una prueba validada.	Administración por perfusión IV en hospital de día (nivolumab: 30 min) cada 3 semanas Se debe confirmar la expresión tumoral de PD-L1 mediante una prueba validada.	Administración por perfusión intravenosa continua durante días 1-5 de cada ciclo de 3 semanas, mediante un infusor (necesario acudir a hospital de día para inicio y final de la administración	Administración oral, dos veces al día, en domicilio, aunque requiere dispensación hospitalaria	Administración por perfusión IV en hospital de día (6-8 horas para cisplatino, 2-6 horas oxaliplatino), cada 3 semanas.	
Otras características diferenciales	No requiere premedicación (salvo en pacientes con reacciones a la perfusión grado 1). No existen, por el momento, recomendaciones del INSHT para su preparación y administración (debido a su reciente autorización)(50)	No requiere premedicación Los pacientes con reacción a la perfusión de Grados 1 o 2 pueden seguir recibiendo pembrolizumab con una vigilancia estrecha; se puede valorar la medicación previa con antipiréticos y antihistamínicos. Recomendaciones de preparación y administración(50): Preparar en	No requiere premedicación (salvo en pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas). Recomendaciones de preparación y administración: ver pembrolizumab	Esquemas CAPOX y PF: requieren premedicación. Se suspende el tratamiento tras 6 ciclos como máximo (capecitabina se podría administrar más allá de los 6 meses como mantenimiento). Uso independiente de la expresión PD-L1. Recomendaciones de preparación y administración: ver pembrolizumab.			

		CSB IIb o AE, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar SCTM. Dispensar con el equipo de administración purgado. Administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.		

Se han incluido las principales opciones de tratamiento activo de uso en nuestro país. Se incluye un extracto de los EA incluidos en FT de cada medicamento. Para ver el perfil completo de EA, acudir a FT. Debido a que algunos de ellos disponen de indicación para múltiples patologías, incluyendo esquemas con otros medicamentos, los EA o sus frecuencias pueden no ser representativos del uso en esta indicación.

Tabla A2. Resultados de eficacia del ensayo

	Tislelizumab + QT	Placebo + QT
SG (población PD-L1 TAP≥5%) (Análisis final; fecha de corte de datos: 28 febrero 2023)		
N	274	272
Nº de acontecimientos (%)	192 (70,1%)	219 (80,5%)
Mediana de seguimiento (meses)¥	32,5	32,2
Mediana (meses) (IC 95%)	16,4 (13,6-19,1)	12,8 (12,0–14,5)
HR (IC 95%)	0,71 (0,58, 0,86)	
Valor de p	0,0003	
SG (población ITT) (Análisis final; fecha de corte de datos: 28 febrero 2023)		
N	501	496
Nº de acontecimientos (%)	370 (73,9%)	406 (81.9%)
Mediana de seguimiento (meses) (IC 95%)	32,9 (30,5–35,2)	32.5 (31.2–35.0)
Mediana SG (meses) (IC 95%)	15,0 (13,6–16,5)	12.9 (12.1–14.1)
HR (IC 95%)	0,80 (0,70–0,92)	
Valor de p*	0,0011	
SLP (evaluada por el investigador) (población PD-L1 TAP≥5%) (Análisis final; fecha de corte de datos: 28 febrero 2023)		
N	274	272
Nº de acontecimientos (%)	189 (69,0%)	216 (79,4%)
Mediana (meses) (IC 95%)	7,2 (5,8-8,4)	5,9 (5,6-7,0)
HR (IC 95%)	0,68 (0,56-0,83)	

SLP (evaluada por el investigador) (población ITT) (Análisis final; fecha de corte de datos: 28 febrero 2023)		
N	501	496
Nº de acontecimientos (%)	361 (72,1%)	391 (78,8%)
Mediana (meses) (IC 95%)	6,9 (5,7-7,2)	6,2 (5,6-6,9)
HR (IC 95%)	0,78 (0,67-0,90)	

Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024; Available from: https://gco.iarc.who.int/today

2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2025 [Internet]. 2025. Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf

3. Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Ramis R, Vidal E, Lope V, et al. The striking geographical pattern of gastric cancer mortality in Spain: environmental hypotheses revisited. BMC Cancer. 2009 Sep 8;9:316.

4. López-Abente G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, García-Pérez J, Ramis R, et al. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. BMC Cancer. 2014 Jul 24;14(1):535.

5. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1005–20.

6. Sundar R, Nakayama I, Markar SR, Shitara K, van Laarhoven HWM, Janjigian YY, et al. Gastric cancer. Lancet Lond Engl. 2025 May 1;S0140-6736(25)00052-2.

7. Grávalos C, Fernández Montes A. Cáncer gástrico - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2022 [cited 2025 May 5]. Available from: https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?start=3

8. Aurello P, Petrucciani N, Antolino L, Giulitti D, D'Angelo F, Ramacciato G. Follow-up after curative resection for gastric cancer: Is it time to tailor it? World J Gastroenterol. 2017 May 21;23(19):3379–87.

9. Organización Mundial de la Salud, International Agency for Research on Cancer. Digestive stystem tumours. 5th ed. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, editors. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.

10. American Cancer Society. Stomach (Gastric) Cancer Survival Rates [Internet]. [cited 2025 Apr 28]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/types/stomach-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html

11. Custodio A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Sánchez ML, Viudez A, Hernández R, et al. Nomogram-based prediction of survival in patients with advanced oesophagogastric adenocarcinoma receiving first-line chemotherapy: a multicenter prospective study in the era of trastuzumab. Br J Cancer. 2017 Jun;116(12):1526–35.

12. AGAMENON Calculator Ulises Cooperation. AGAMENON Calculator [Internet]. 2025. Available from: https://www.prognostictools.es/clinical-calculators/agamenon

13. Rivera F, Longo F, Martín Richard M, Richart P, Alsina M, Carmona A, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023). Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. 2024 Nov;26(11):2826–40.

14. ESMO Gastric Cancer Living Guideline, v1.4 September 2024 [Internet]. 2024. Available from: https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline

15. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2023 May 20;401(10389):1655–68.

16. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med. 2023 Aug;29(8):2133–41.

17. Okazaki U, Nakayama I, Sakamoto N, Kuwata T, Kawazoe A, Yoshida M, et al. Clinical implementation of simultaneous multiple biomarkers testing for metastatic or recurrent gastroesophageal adenocarcinoma: a single-institutional experience. ESMO Gastrointest Oncol [Internet]. 2024 Sep 1;5. Available from: https://www.esmogastro.org/article/S2949-8198(24)00047-5/fulltext

18. Pellino A, Brignola S, Riello E, Niero M, Murgioni S, Guido M, et al. Association of CLDN18 Protein Expression with Clinicopathological Features and Prognosis in Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas. J Pers Med. 2021 Nov;11(11):1095.

19. Jia K, Chen Y, Sun Y, Hu Y, Jiao L, Ma J, et al. Multiplex immunohistochemistry defines the tumor immune microenvironment and immunotherapeutic outcome in CLDN18.2-positive gastric cancer. BMC Med. 2022 Jul 11;20(1):223.

20. Shitara K, Xu RH, Ajani JA, Moran D, Guerrero A, Li R, et al. Global prevalence of claudin 18 isoform 2 in tumors of patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Gastric Cancer. 2024 Sep 1;27(5):1058–68.

21. Kubota Y, Kawazoe A, Mishima S, Nakamura Y, Kotani D, Kuboki Y, et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. ESMO Open. 2023 Feb 1;8(1):100762.

22. Arias-Martinez A, Martínez de Castro E, Gallego J, Arrazubi V, Custodio A, Fernández Montes A, et al. Is there a preferred platinum and fluoropyrimidine regimen for advanced HER2-negative esophagogastric adenocarcinoma? Insights from 1293 patients in AGAMENON–SEOM registry. Clin Transl Oncol. 2024;26(7):1674–86.

23. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, et al. Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study | Journal of Clinical Oncology [Internet]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.54.1011

24. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol. 2008 Aug 1;19(8):1450–7.

25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN. 2025 [cited 2025 Apr 22]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Gastric Cancer. Version 2.2025. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1434

26. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla L. Stress and Quality of Life in Cancer Patients: Medical and Psychological Intervention. Indian J Psychol Med. 2018;40(3):232–8.

27. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Tevimbra (tislelizumab) (Procedure No. EMEA/H/C/005919/II/0006) (EMA/510873/2024) [Internet]. 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf

28. Ficha técnica Tevimbra (tislelizumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_es.pdf

29. Qiu MZ, Oh DY, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. BMJ. 2024 May 28;385:e078876.

30. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf

31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Opdivo (nivolumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_es.pdf

32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Keytruda (pembrolizumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html

33. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017 Oct;28(10):2340–66.

34. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards. Tislelizumab in combination with platinum and fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of adult patients with HER-2-negative locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma whose tumours express PD-L1 with a tumour area positivity (TAP) score ≥5%. [Internet]. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=466-1

35. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. 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 Lond Engl. 2021 Jul 3;398(10294):27–40.

36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia en adenocarcinoma de esófago, de la unión gastroesofágica o gástrico avanzado o metastásico en primera línea (IPT-158/V1/01092023) [Internet]. [cited 2025 May 20]. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-158-Opdivo-nivolumab-cancer-esofago.pdf

37. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards. Nivolumab for the first-line treatment of adult patients with HER2-negative advanced or metastatic gastric, gastroesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥5. [Internet]. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=290-1

38. 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):1181–95.

39. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 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 (IPT-293/V1/17072024) [Internet]. 2024. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-293-Keytruda-pembrolizumab.pdf

40. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards. Pembrolizumab in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1. [Internet]. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=400-1

41. Xu J, Jiang H, Pan Y, Gu K, Cang S, Han L, et al. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Dec 5;330(21):2064–74.

42. Shen L, Zhang Y, Li Z, Zhang X, Gao X, Liu B, et al. First-line cadonilimab plus chemotherapy in HER2-negative advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial. Nat Med. 2025 Apr;31(4):1163–70.

43. Wainberg ZA, Kang YK, Lee KW, Qin S, Yamaguchi K, Kim IH, et al. Bemarituzumab as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: final analysis of the randomized phase 2 FIGHT trial. Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc. 2024 May;27(3):558–70.

44. Amgen. A Randomized, Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Bemarituzumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Subjects With Previously Untreated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer With FGFR2b Overexpression [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 Feb. Report No.: NCT05052801. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05052801

45. Zhang Y, Peng W, Yang W, Zhang W, Fan Y. Efficacy and safety of programmed cell death protein-1 inhibitor for first-line therapy of advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a network meta-analysis. Front Immunol. 2025;16:1500954.

46. Cai T, Liang L, Zhao X, Lin C, Li D, Zheng J. Comparative efficacy and tolerability of first-line treatments for untreated, HER2-negative, advanced gastric cancer: systematic review and network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2024 Jan;193:104216.

47. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Cutsem EV, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021 Mar 31;384(13):1191–203.

48. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, Oshima T, Karaseva N, Osipov M, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2024 Feb;25(2):212–24.

49. AEMPS CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

50. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. [Internet]. 2016. Available from: https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion