

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-467/V1/27072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica resecable en combinación con quimioterapia FLOT para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante y seguido de durvalumab en monoterapia adyuvante

Fecha de publicación: 27 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	3
3.- Discusión.....	3
4.- Conclusión	10
5.- Grupo de expertos.....	11
6.- Referencias.....	12

1.- 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. Su incidencia muestra variaciones geográficas, siendo más alta en Asia oriental, Europa del Este y Sudamérica. En España se estima que ocupa el duodécimo lugar en incidencia con 7595 casos esperados en 2026. Además, regiones como Galicia y Castilla y León presentan tasas más elevadas dentro del territorio nacional. Debido a su alta letalidad es la octava causa de muerte por cáncer en España, con 4747 fallecimientos en 2024 (1-4).

La etiología es multifactorial, dominada por factores ambientales, en un 1-3% existe predisposición genética y aproximadamente el 10% de los casos se asocia con agregación familiar. Entre los factores ambientales destacan el consumo de alimentos procesados como salazones, carnes rojas y ahumados, la infección por *Helicobacter pylori*, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, 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 (5-8).

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 más asociados a la obesidad y el reflujo gastroesofágico (6,7).

La incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1) y en mayores de 65 años. La edad mediana al diagnóstico está en torno a los 68 años. Desde el punto de vista clínico, los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos, incluyendo pérdida de peso, dolor epigástrico, anorexia, saciedad precoz, náuseas, anemia y deterioro progresivo del estado general. En tumores proximales y de la UGE son frecuentes síntomas como disfagia u odinofagia. Una proporción importante de pacientes son diagnosticados en estadios localmente avanzados o metastásicos. Al diagnóstico, el 30% de los pacientes presentan enfermedad en estadio IV, y hasta un 60% de los resecaos con intención curativa recurren. 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 los subtipos tubular, papilar o mucinoso (equivalentes al intestinal de Lauren), pobremente cohesivo o con células en anillo de sello (equivalentes al difuso de Lauren), y otros menos frecuentes (equivalente al indeterminado de Lauren) (5,8-10).

El pronóstico del cáncer gástrico localmente avanzado resecable depende fundamentalmente del estadio tumoral (sobre todo de la afectación ganglionar), la posibilidad de conseguir una resección R0 y la respuesta al tratamiento perioperatorio. El proceso diagnóstico incluye endoscopia digestiva alta con biopsias múltiples para confirmación histológica y caracterización tumoral, así como pruebas de estadificación locorregional y sistémica. La tomografía computarizada toracoabdominopélvica constituye la técnica estándar para la evaluación inicial de extensión, mientras que la ecoendoscopia y la laparoscopia diagnóstica pueden desempeñar un papel relevante en pacientes potencialmente candidatos a cirugía con intención curativa. La tomografía por emisión de positrones (PET) con 1818F-fluorodesoxiglucosa (FDG) no se recomienda de rutina, sin embargo, puede ser útil para la detección de metástasis ocultas o afectación ganglionar; no obstante, hay que considerar que es menos sensible en determinadas histologías (ej. subtipo difuso) incrementando la tasa de falsos negativos (11).

El manejo terapéutico del cáncer gástrico/cáncer de la unión gastroesofágica (CG y CUGE en adelante, respectivamente) localizado requiere un abordaje multidisciplinar que incluya, al menos a cirugía, oncología médica, oncología radioterápica, radiología, anatomía patológica, gastroenterología y especialistas en soporte nutricional. En enfermedad precoz seleccionada puede considerarse la resección endoscópica como tratamiento definitivo. Sin embargo, en pacientes con enfermedad localmente avanzada resecable, el tratamiento perioperatorio constituye actualmente el estándar terapéutico en Europa y Norteamérica. Los principales objetivos del tratamiento son aumentar la probabilidad de resección completa, reducir el riesgo de recaída local y sistémica y mejorar la supervivencia global (SG) (11).

En pacientes con adecuado estado funcional y aptos para quimioterapia perioperatoria con triplete de quimioterapia, la quimioterapia perioperatoria basada en FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) asociada a cirugía constituye el estándar terapéutico de referencia en la práctica clínica europea. Las guías ESMO y SEOM-GEMCAD-TTD recomiendan FLOT como estrategia perioperatoria preferente en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable y adecuado estado funcional. No obstante, a pesar de los avances observados con este esquema y de su beneficio consolidado frente a esquemas previos de tratamiento, las tasas de recaída continúan siendo elevadas, especialmente en pacientes con enfermedad localmente avanzada y afectación ganglionar, persistiendo una necesidad clínica de nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar los resultados a largo plazo (5,11-13).

En pacientes no candidatos a FLOT, se utilizan esquemas alternativos como FLOT60 o FLOT80 (dosis reducidas del esquema FLOT) o esquemas basados en fluoropirimidina y platino: CAPOX (capecitabina y oxaliplatino) o FOLFOX (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino). Asimismo, en ciertos casos en los que se requiere la cirugía de entrada (ej. debut con hemorragia digestiva alta no controlable, u otros síntomas que impiden la realización de quimioterapia neoadyuvante), el tratamiento posterior es la quimioterapia adyuvante (11).

Durvalumab en combinación con quimioterapia FLOT como tratamiento neoadyuvante y adyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia adyuvante, ha sido autorizado para el tratamiento de adultos con adenocarcinoma

gástrico o de la UGE resecable. La autorización europea se basa principalmente en el ensayo fase III MATTERHORN, estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que la adición de durvalumab a FLOT perioperatorio demostró una mejora estadísticamente significativa tanto en la variable principal, supervivencia de eventos (SLE) como en la SG, variable secundaria clave del estudio, frente a FLOT perioperatorio en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable. En dicho estudio, aproximadamente dos tercios de los pacientes presentaban tumores gástricos y alrededor de un tercio tumores de la UGE, reflejando una población representativa de la práctica clínica europea (12-14).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 12/03/2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de durvalumab (Imfinzi®) en combinación con quimioterapia FLOT como tratamiento neoadyuvante y adyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia adyuvante, está indicado para el tratamiento de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento durvalumab (Imfinzi®), publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (13,14).

3.- Discusión

La evidencia principal de durvalumab en la indicación evaluada procede del ensayo MATTERHORN, estudio fase III, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar durvalumab en combinación con quimioterapia perioperatoria FLOT, seguido de durvalumab en monoterapia adyuvante, frente a placebo en combinación con FLOT, seguido de placebo adyuvante, en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable. El estudio incluyó pacientes adultos con enfermedad resecable, candidatos a cirugía radical, estadios II-IVA según AJCC 8ª edición, sin tratamiento antineoplásico previo, ECOG 0-1 y adecuados parámetros hematológicos y de función orgánica. Los pacientes debían ser médicamente aptos para recibir FLOT neoadyuvante. Se excluyeron, entre otros, pacientes con diseminación peritoneal o metástasis a distancia, histología escamosa o adenoescamosa, enfermedad autoinmune activa o previa relevante, inmunodeficiencia activa o tratamiento inmunosupresor reciente (13).

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir durvalumab 1500 mg iv cada 4 semanas o placebo, en ambos casos en combinación con FLOT, durante 2 ciclos neoadyuvantes y 2 ciclos adyuvantes, seguido de durvalumab 1500 mg iv cada 4 semanas o placebo en monoterapia durante 10 ciclos (hasta completar 12 ciclos después de la cirugía). El esquema FLOT consistió en 5-fluorouracilo 2600 mg/m², leucovorina 200 mg/m², oxaliplatino 85 mg/m² y docetaxel 50 mg/m² iv los días 1 y 15 de cada ciclo. La aleatorización se estratificó por región geográfica (Asia frente a no Asia), estado ganglionar clínico y expresión de PD-L1 mediante TAP (*Tumor Area Positivity*: porcentaje del área tumoral con células tumorales o inmunes positivas para el marcador) ≥1% frente a <1%. El estudio incluyó pacientes independientemente del nivel de expresión de PD-L1 (13).

Se realizaron varios análisis preespecificados. El análisis de la respuesta patológica completa (RpC) correspondió al DCO1 (DCO1, por sus siglas en inglés), con fecha 1 de febrero de 2023, tras la aleatorización de todos los pacientes y una vez realizada la cirugía o descartada la resección. El análisis principal/intermedio de SLE —variable principal del estudio— correspondió al DCO2 (segundo corte de datos), con fecha 20 de diciembre de 2024, planificado cuando se alcanzase aproximadamente un 41% de madurez de la SLE. El análisis final de SG correspondió al DCO3 (tercer corte de datos), con fecha 1 de septiembre de 2025. La variable principal fue la SLE, evaluada mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de uno de los siguientes acontecimientos (el que ocurriera primero): progresión de la enfermedad según RECIST 1.1 que impidiera la cirugía o

requiriera un tratamiento no incluido en el protocolo durante el periodo neoadyuvante; progresión o recurrencia durante el periodo adyuvante; progresión no RECIST (según la evaluación del investigador o confirmada por biopsia) que impidiera la cirugía, requiriera un tratamiento no incluido en el protocolo o se detectara durante la cirugía; progresión o recurrencia confirmada por biopsia tras la cirugía; o muerte por cualquier causa. Las variables secundarias clave incluyeron la SG y la RpC por revisión central enmascarada (I3).

En total, 948 pacientes fueron aleatorizados, 474 al brazo durvalumab + FLOT y 474 al brazo placebo + FLOT. En el análisis principal de SLE del DCO2, se habían producido 385 eventos de SLE en la población por intención de tratar (ITT), lo que correspondía a una madurez del 40,6% y a aproximadamente el 83% de la fracción de información prevista. Se observaron eventos de SLE en 167 pacientes (35,2%) del brazo durvalumab + FLOT y en 218 pacientes (46,0%) del brazo placebo + FLOT. La mediana de seguimiento en el DCO2 fue de 26,79 meses (rango: 0,03-48,10) en el brazo durvalumab y de 25,82 meses (rango: 0,02-48,07) en el brazo placebo, y aproximadamente el 57% de la población tenía al menos 2 años de seguimiento. En el análisis de la SLE del DCO2, el resultado fue estadísticamente significativo con un HR de 0,71 (IC95%: 0,58-0,86; $p<0,001$) a favor del brazo de durvalumab + FLOT y una mejora absoluta de la SLE del 10,8% en el brazo de durvalumab + FLOT respecto al brazo placebo + FLOT. La mediana en meses de la SLE no fue alcanzada en el brazo durvalumab + FLOT (IC95%:40,74-NC), y fue de 32,82 meses en el brazo placebo + FLOT (IC95%:27,86-NC) (I3).

La tasa de RpC por revisión central enmascarada, evaluada en el DCO1, fue superior en el brazo durvalumab + FLOT frente al brazo placebo + FLOT. La RpC fue del 19,2% (IC95%: 15,75–23,04) con durvalumab + FLOT y del 7,2% (IC95%: 5,02–9,88) con placebo + FLOT, con una odds ratio (OR) de 3,08 (IC 95%: 2,03-4,67; $p=0,001$) (I3).

El análisis final de SG se realizó en el DCO3, con fecha 1 de septiembre de 2025, con una madurez del 37,1% (352/948). En dicho análisis, se habían producido 160 muertes (33,8%) en el brazo durvalumab + FLOT y 192 muertes (40,5%) en el brazo placebo + FLOT. La adición de durvalumab mostró una mejora estadísticamente significativa en SG, con una HR de 0,78 (IC95%: 0,63-0,96; $p=0,021$). La mediana de SG no fue alcanzada en ninguno de los brazos (I3).

La población principal de seguridad incluyó 944 pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento: 475 en el brazo durvalumab + FLOT y 469 en el brazo placebo + FLOT (un paciente aleatorizado a placebo más FLOT recibió una dosis de durvalumab y, por tanto, se incluyó en el análisis de seguridad de durvalumab + FLOT). El corte de seguridad correspondió al DCO2, de 20 de diciembre de 2024. La mediana de exposición a durvalumab o placebo fue de 12,68 meses en el brazo durvalumab + FLOT y de 12,48 meses en el brazo placebo + FLOT (I3).

La mayoría de los pacientes presentaron al menos un evento adverso (EA) (99,2% con durvalumab + FLOT frente a 98,7% con placebo + FLOT). Los EA más frecuentes (>10%) en ambos brazos fueron náuseas, neutropenia, alopecia, disminución del apetito, fatiga, vómitos, anemia, disminución del recuento de neutrófilos, neuropatía sensitiva periférica, diarrea y dolor abdominal. Los EA relacionados con cualquier tratamiento del estudio fueron similares entre brazos (95,4% con durvalumab + FLOT frente a 94,7% con placebo + FLOT). Se observó mayor frecuencia de hipotiroidismo en el brazo con durvalumab (6,5% frente a 1,3%) y una mayor proporción de eventos inmunomediados durante el periodo global del estudio (23,2% frente a 7,2%). El 14,1% de los pacientes del brazo durvalumab + FLOT recibieron corticosteroides sistémicos frente al 6,2% en el brazo placebo + FLOT. Los EA de grado ≥ 3 ocurrieron en el 71,6% de los pacientes tratados con durvalumab + FLOT y en el 71,2% de los tratados con placebo + FLOT (I3).

Los EA graves (SAE, por sus siglas en inglés) fueron frecuentes en ambos brazos (48,2% con durvalumab + FLOT frente a 44,1% con placebo + FLOT). Los EA emergentes del tratamiento con desenlace fatal ocurrieron en el 5,1% y 4,3% de los pacientes, respectivamente. En el brazo durvalumab + FLOT se notificaron tres EA fatales considerados relacionados con durvalumab: neumonitis, cetoacidosis diabética y perforación intestinal inmunomediada, un caso cada uno. La discontinuación de durvalumab o placebo por EA se produjo en el 10,1% de los pacientes del brazo durvalumab + FLOT y en el 6,4% del brazo placebo + FLOT. Las causas incluyeron reacciones adversas inmunomediadas conocidas, como neumonitis, hepatitis y cetoacidosis diabética. No se permitieron reducciones de dosis de durvalumab; las modificaciones de dosis consistieron en retrasos o interrupciones de la perfusión. Los EA que llevaron a retraso o

interrupción de durvalumab o placebo ocurrieron en el 56,4% de los pacientes del brazo durvalumab + FLOT y en el 51,4% del brazo placebo + FLOT (13).

El perfil de seguridad observado en el estudio MATTERHORN fue consistente con los perfiles de seguridad conocidos de durvalumab y de la quimioterapia FLOT. La adición de durvalumab a FLOT se asoció con mayores tasas de eventos inmunomediados y SAE frente a FLOT solo, así como con una proporción ligeramente superior de pacientes con EA que llevaron a la discontinuación de algún componente de FLOT en el periodo adyuvante (13).

Durante el desarrollo clínico, el titular solicitó asesoramiento científico a la EMA en marzo de 2019 en relación con el estudio MATTERHORN. Dicho asesoramiento abordó aspectos centrales del diseño, incluyendo la elección de la SLE como variable principal, los factores de estratificación, el uso de FLOT como brazo control y la duración de 12 meses del tratamiento con durvalumab. El diseño general del estudio, la población incluida y las variables evaluadas se consideraron adecuados para valorar una estrategia perioperatoria basada en durvalumab añadido a FLOT en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable candidatos a tratamiento con FLOT. La variable principal, SLE, se consideró una variable clínicamente relevante en este contexto. Además, el estudio MATTERHORN demostró una mejora estadísticamente significativa en la variable secundaria SG en su análisis final. No obstante, dado que este análisis se realizó con una madurez del 37,1%, la magnitud definitiva del beneficio clínico y su mantenimiento a largo plazo deberán confirmarse con un mayor tiempo de seguimiento. El ensayo evaluó una estrategia completa de tratamiento perioperatorio con durvalumab añadido a FLOT, seguido de durvalumab en monoterapia adyuvante, pero no permite discriminar qué parte del efecto observado se atribuye a la combinación neoadyuvante, a la combinación adyuvante con FLOT o al mantenimiento posterior con durvalumab. Por tanto, la contribución específica de cada fase del tratamiento no puede determinarse. Esta limitación no invalida la estimación del efecto neto del régimen estudiado ni el beneficio observado para la estrategia terapéutica global evaluada, pero sí condiciona la interpretación del valor añadido de cada una de sus fases y de la duración óptima del tratamiento.

Desde el punto de vista de la población incluida, el estudio es aplicable principalmente a pacientes con buen estado funcional y candidatos a quimioterapia perioperatoria con FLOT. Este aspecto refuerza la validez interna del ensayo y la coherencia con el régimen evaluado, pero limita la extrapolación de los resultados a pacientes de edad avanzada, frágiles, con comorbilidades relevantes o no candidatos a FLOT. En este sentido, el estudio MATTERHORN no responde directamente a la eficacia y seguridad de durvalumab añadido a esquemas menos intensivos como FLOT60, FLOT80, FOLFOX o CAPOX, que suelen emplearse en práctica clínica en pacientes no candidatos a FLOT. No obstante, el protocolo permitía modificaciones del esquema FLOT a criterio del investigador y la finalización del tratamiento neoadyuvante fue similar en ambos brazos, sin que la adición de durvalumab pareciera afectar al cumplimiento global de la estrategia perioperatoria evaluada. El esquema de quimioterapia FLOT, por su perfil de toxicidad, se administra generalmente a pacientes con buen estado funcional. El uso de FLOT como brazo control se considera adecuado al constituir el estándar de tratamiento perioperatorio en pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica resecable. Su empleo está respaldado por la evidencia disponible frente a esquemas perioperatorios previos y por estudios más recientes que han confirmado la vigencia de FLOT como tratamiento de referencia en tumores gastroesofágicos resecables. (15,16).

La variable principal, SLE, es clínicamente relevante en este contexto, dado que integra progresión que impide la cirugía, recurrencia/progresión tras cirugía y muerte. En enfermedad resecable tratada con intención curativa, evitar recaídas precoces y mantener al paciente libre de eventos tiene relevancia clínica directa. Un estudio reciente apoyaba la SLE como variable subrogada de SG en adenocarcinoma gástrico o de UGE en el contexto neoadyuvante con o sin tratamiento adyuvante (17).

El beneficio observado en SLE fue acompañado de un incremento de la RpC, con tasas del 19,2% (IC95%: 15,75-23,04) en el brazo durvalumab + FLOT frente al 7,2% (IC95%: 5,02-9,88) en el brazo placebo + FLOT, correspondiente a una OR de 3,08 (IC 95% 2,03-4,67; p=0,001). Estos resultados muestran un aumento absoluto aproximado del 12% en la proporción

de pacientes que alcanzaron ausencia completa de tumor viable en la pieza quirúrgica y ganglios resecaos. El incremento de RpC observado aporta consistencia biológica y clínica a la actividad antitumoral de la combinación y resulta coherente con la mejora observada en SLE. No obstante, aunque la RpC presenta valor pronóstico y puede considerarse una variable subrogada temprana de eficacia, su capacidad para predecir de forma robusta el beneficio en supervivencia a largo plazo en adenocarcinoma gástrico y de la UGE no se encuentra completamente establecida. En este contexto, el beneficio clínico del estudio se sustenta fundamentalmente en la mejora observada en SLE.

En relación con los subgrupos, el estudio MATTERHORN fue estratificado por región geográfica, estado ganglionar clínico y expresión de PD-L1, pero no por localización tumoral gástrica frente a UGE. No obstante, el análisis de SLE por localización tumoral estaba preespecificado en el plan estadístico del estudio.

Los análisis de subgrupos de SLE y SG son consistentes con los resultados de la población por intención de tratar en la mayoría de subgrupos analizados, aunque con cierta variabilidad entre subgrupos. No se identificó la localización tumoral gástrica frente a UGE como un subgrupo con una señal diferencial relevante para modificar la interpretación global del beneficio. El estado ganglionar clínico fue un factor de estratificación y un subgrupo predefinido, en los pacientes con afectación ganglionar clínica positiva, presentes en el 70,5% de la población, la SLE mostró una HR de 0,67 (IC95%: 0,53-0,87). En el subgrupo ganglionar clínicamente negativo, de mejor pronóstico y menor tamaño, la HR para SLE fue de 0,85 (IC95%: 0,57-1,27), con menor magnitud absoluta del beneficio, y no se observó efecto en SG (HR 1,01; IC95%: 0,67-1,51). Este análisis es importante por ser el estado ganglionar un factor de estratificación y por las diferencias pronósticas conocidas asociadas a la afectación ganglionar.

Respecto a biomarcadores, el estudio incluyó pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 y del estado MSI (*microsatellite instability*), aunque la expresión de PD-L1 era uno de los factores de estratificación. En el análisis por subgrupos, los resultados fueron en general consistentes con los observados en la población global, sin identificarse subgrupos con una señal clara de falta de efecto o efecto negativo. No obstante, en algunos subgrupos de menor tamaño, como el de pacientes PD-L1 negativos, la interpretación está limitada por el reducido tamaño muestral y la consiguiente incertidumbre. En relación con MSI, el número de pacientes con tumores MSI-high fue reducido (en más del 30% no conocido o no evaluable), lo que limita la interpretación de los resultados en este subgrupo.

Desde el punto de vista de seguridad, la adición de durvalumab a FLOT no incrementó de forma relevante la incidencia global de EA de grado 3-4 respecto a placebo + FLOT, y las tasas de retraso quirúrgico y de retraso en el inicio del tratamiento adyuvante fueron similares entre brazos. Este aspecto es clínicamente relevante en un tratamiento perioperatorio, ya que una toxicidad añadida que comprometiera la cirugía o la administración del tratamiento adyuvante reduciría la aplicabilidad del esquema. No obstante, la adición de durvalumab aumentó la frecuencia de eventos inmunomediados, el uso de corticosteroides sistémicos y la discontinuación de durvalumab/placebo por EA.

En conjunto, el beneficio clínico de durvalumab añadido a FLOT se sustenta en una mejora estadísticamente significativa de la SLE, así como de la SG y una mejora de la tasa de RpC. Las principales incertidumbres se centran en la extrapolación a pacientes no candidatos a FLOT, en la duración óptima del tratamiento adyuvante con durvalumab y en la caracterización definitiva del beneficio a largo plazo, dada la inmadurez actual de los datos de SG.

La evidencia principal que sustenta FLOT perioperatorio como comparador y estándar de tratamiento en la práctica clínica procede del ensayo fase II/III FLOT4-AIO, realizado en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable. En la fase III del estudio, FLOT (5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) demostró una mejora estadísticamente significativa en SG frente a ECF/ECX (epirrubicina, cisplatino y fluoropirimidina), con una mediana de SG de 50 meses frente a 35 meses y una HR de 0,77 (IC95%: 0,63-0,94; $p=0,012$). Asimismo, en la fase II se observó una mayor tasa de RpC con FLOT frente a ECF/ECX (16% frente a 6%; $p=0,02$). Los EA grado 3-4 más frecuentes con FLOT incluyeron neutropenia, infecciones, diarrea y neuropatía periférica. En la práctica clínica, especialmente en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades relevantes, pueden emplearse modificaciones de dosis del esquema FLOT, habitualmente administrando el 80% (FLOT80) o el 60% (FLOT60) de las dosis estándar de los fármacos. La evidencia

disponible para estas estrategias procede principalmente de estudios observacionales y análisis retrospectivos, que sugieren una mejor tolerabilidad y una menor incidencia de toxicidad hematológica y gastrointestinal, manteniendo una efectividad potencialmente relevante en pacientes seleccionados (18).

La evidencia científica del esquema con CAPOX adyuvante procede del ensayo fase III CLASSIC, realizado en pacientes con adenocarcinoma gástrico estadio II-IIIb sometidos a gastrectomía D2. El tratamiento adyuvante con capecitabina y oxaliplatino mostró una mejora significativa en SLE frente a cirugía sola, con tasas a 3 años del 74% frente al 59% y una HR de 0,56 (IC95%: 0,44-0,72; $p < 0,0001$). En el análisis a 5 años también se observó beneficio en SG, con tasas del 78% frente al 69%. Los EA grado 3-4 más frecuentes con CAPOX fueron neutropenia, náuseas, vómitos, trombocitopenia y neuropatía periférica sensitiva (19,20)

El esquema FOLFOX, constituye otra alternativa utilizada en práctica clínica en pacientes no candidatos a FLOT, especialmente en pacientes de mayor edad o con comorbilidades relevantes. No obstante, la evidencia disponible en el contexto perioperatorio resecable es más limitada y procede principalmente de series retrospectivas, estudios observacionales y extrapolación de datos obtenidos con esquemas con fluoropirimidina-oxaliplatino en otros escenarios del adenocarcinoma gástrico y gastroesofágico. No se dispone de ensayos fase III específicos que comparen FOLFOX frente a FLOT en enfermedad resecable localizada. Los EA descritos con mayor frecuencia incluyen neutropenia, neuropatía periférica, diarrea, mucositis y fatiga.

En el subgrupo de adenocarcinoma de la UGE, los resultados del estudio ESOPEC refuerzan el papel de FLOT perioperatorio como estrategia de referencia en pacientes candidatos a quimioterapia perioperatoria. En este ensayo fase III, FLOT demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG frente a la quimiorradioterapia neoadyuvante tipo CROSS seguida de cirugía, con una mediana de SG de 66 meses frente a 37 meses (HR 0,70; IC95%: 0,53-0,92; $p = 0,01$). Asimismo, se observó una mayor tasa de supervivencia a 3 años (57,4% frente a 50,7%) y a 5 años (50,6% frente a 38,7%) con FLOT. Estos resultados han contribuido a consolidar FLOT como la estrategia preferente en pacientes con adenocarcinoma resecable de esófago y UGE candidatos a quimioterapia perioperatoria, desplazando a la quimiorradioterapia neoadyuvante tipo CROSS a un papel más restringido en pacientes no candidatos a FLOT o en situaciones clínicas seleccionadas (16)

En la indicación evaluada no se dispone de comparaciones directas entre durvalumab + FLOT y el resto de las estrategias terapéuticas utilizadas en práctica clínica, incluyendo FLOT60/FLOT80, CAPOX o FOLFOX perioperatorios. Asimismo, no se identificaron comparaciones indirectas ajustadas o metaanálisis en red robustos que incluyeran específicamente durvalumab + FLOT frente a estas opciones.

Las comparaciones posibles entre el estudio MATTERHORN y los estudios disponibles para las distintas estrategias terapéuticas deben considerarse fundamentalmente descriptivas y presentan limitaciones metodológicas relevantes derivadas de diferencias en población, localización tumoral, intensidad del tratamiento y definición de las variables evaluadas. Estas limitaciones son especialmente relevantes para CAPOX y FOLFOX, esquemas que suelen emplearse en pacientes de mayor edad, fragilidad o comorbilidad, población infrarepresentada en MATTERHORN. Por ello, la extrapolación del beneficio observado con durvalumab + FLOT a pacientes tratados habitualmente con fluoropirimidina y oxaliplatino presenta incertidumbre adicional (12,13,19,20).

Desde el punto de vista de seguridad, las comparaciones indirectas también deben interpretarse con cautela debido a las diferencias en intensidad terapéutica y perfil de toxicidad de los distintos esquemas.

Según las guías NCCN de cáncer gástrico, versión 2.2026, dentro de las opciones de tratamiento sistémico perioperatorio se incluyen como preferentes FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel; categoría 1), FLOT + durvalumab y fluoropirimidina + oxaliplatino (categoría 2A). Para FLOT + durvalumab, las guías especifican categoría 1 en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 o TAP $\geq 1\%$, mientras que en pacientes con PD-L1 CPS < 1 o TAP $< 1\%$ y en tumores de tipo difuso la recomendación figura como categoría 2B. Asimismo, para pacientes que han recibido cirugía primaria con

linfadenectomía D2 se recoge como quimioterapia postoperatoria preferente capecitabina + oxaliplatino (categoría 1) o fluorouracilo + oxaliplatino (21).

En las ESMO Living Guidelines de cáncer gástrico (2024), FLOT perioperatorio se considera el estándar de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) resecable, candidatos a quimioterapia perioperatoria. De forma concordante, la actualización provisional de las ESMO Clinical Practice Guidelines sobre adenocarcinoma localmente avanzado de esófago y UGE (2025), basada principalmente en los resultados del ensayo ESOPEC, recomienda FLOT perioperatorio seguido de cirugía como tratamiento de elección (I,A) relegando la quimiorradioterapia neoadyuvante a pacientes no candidatos a FLOT (I,C) con opción a tratamiento con nivolumab adyuvante en casos de enfermedad patológica residual (I,A) (5,22).

Las guías SEOM-GEMCAD-TTD de cáncer gástrico (2023) consideran la quimioterapia perioperatoria el estándar terapéutico en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable candidatos a quimioterapia perioperatoria, identificando FLOT como esquema de referencia. Asimismo, reconocen la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía como una estrategia válida en tumores de la UGE. Posteriormente, la actualización SEOM-GEMCAD-TTD de cáncer de esófago (2025) incorporó los resultados del estudio ESOPEC, posicionando FLOT perioperatorio como la estrategia preferente en adenocarcinoma localmente avanzado resecable de esófago y UGE (I,A), y reservando la quimiorradioterapia neoadyuvante para pacientes no candidatos a FLOT (I,C) (11,23).

La escala ESMO-MCBS v2.0 es una herramienta diseñada para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los tratamientos oncológicos. En escenarios con intención curativa, las puntuaciones se expresan mediante categorías A, B o C, correspondiendo la categoría A a una mayor magnitud de beneficio clínico. Aplicando esta metodología a los resultados del ensayo MATTERHORN, durvalumab en combinación con FLOT obtuvo una puntuación preliminar A en el contexto curativo, basada fundamentalmente en el beneficio observado en SLE frente a placebo + FLOT. No se aplicaron ajustes adicionales relacionados con calidad de vida o toxicidad persistente, indicándose que los datos de calidad de vida permanecían pendientes en el momento de la evaluación (24,25).

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes

Nombre	Durvalumab+FLOT (14,26–29)	FLOT/ FLOT60/ FLOT80 (26–29)	FOLFOX (26–28)	CAPOX (28,30)
Presentación	Durvalumab: concentrado para solución para perfusión 50 mg/ml. FLOT: fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel.	Fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel.	Fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino.	Capecitabina y oxaliplatino
Posología y vía de administración	Durvalumab 1500 mg IV cada 4 semanas en combinación con FLOT perioperatorio, seguido de durvalumab en monoterapia adyuvante. FLOT: fluorouracilo 2600 mg/m ² , leucovorina 200 mg/m ² , oxaliplatino 85 mg/m ² y docetaxel IV 50 mg/m ² días 1 y 15.	Fluorouracilo 2600 mg/m ² , leucovorina 200 mg/m ² , oxaliplatino 85 mg/m ² y docetaxel 50 mg/m ² días IV 1 y 15.	Oxaliplatino 85 mg/m ² + leucovorina + fluorouracilo IV cada 2 semanas.	Oxaliplatino IV + capecitabina oral cada 3 semanas
Indicación aprobada en FT	Durvalumab en combinación con quimioterapia FLOT como tratamiento neoadyuvante y adyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia adyuvante, está indicado para el tratamiento de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica resecable.	No dispone de indicación específica en FT para adenocarcinoma gástrico/UGE resecable perioperatorio. Uso establecido en práctica clínica.	No dispone de indicación específica en FT para adenocarcinoma gástrico/UGE resecable perioperatorio. Uso establecido en práctica clínica.	No dispone de indicación específica en FT para adenocarcinoma gástrico/UGE resecable perioperatorio. Uso establecido en práctica clínica
Características diferenciales		Esquema susceptible de ajuste de dosis (FLOT60/FLOT80) según tolerabilidad y características del paciente.	Alternativa en pacientes frágiles o no candidatos a triplete.	Alternativa en pacientes frágiles o no candidatos a triplete.

4.- Conclusión

Durvalumab en combinación con quimioterapia FLOT como tratamiento neoadyuvante y adyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia adyuvante, está indicado para el tratamiento de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable. La eficacia y seguridad se evaluaron principalmente en el ensayo fase III MATTERHORN, que comparó durvalumab + FLOT frente a placebo + FLOT en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable candidatos a tratamiento con FLOT. El tratamiento con durvalumab + FLOT demostró una mejora estadísticamente significativa en la variable principal, SLE. La mediana de SLE no fue alcanzada en el brazo durvalumab + FLOT (IC95%:40,74-NC), y fue de 32,82 meses en el brazo placebo + FLOT (IC95%:27,86-NC) con una HR de 0,71 (IC95%: 0,58-0,86; $p<0,001$) y una mejora absoluta de la SLE del 10,8% en el brazo de durvalumab + FLOT respecto al brazo placebo + FLOT.

En las variables secundarias más relevantes, los datos del análisis final de SG mostraron una mejora estadísticamente significativa a favor del brazo con durvalumab (HR:0,78; IC95% 0,63-0,96; p 0,021), pero con datos aún inmaduros sobre la magnitud final del beneficio a largo plazo. De forma consistente, se observó también un incremento de la tasa de RpC en el brazo de durvalumab + FLOT frente a placebo + FLOT del 19,2% frente al 7,2% con una OR 3,08 (IC95%:2,03-4,67; $p=0,001$). El perfil de seguridad observado fue consistente con los perfiles conocidos de durvalumab y FLOT, con una incidencia similar de EA grado ≥ 3 en ambos brazos (71,6% frente a 71,2%), aunque con mayor frecuencia de eventos inmunomediados, uso de corticosteroides sistémicos y discontinuaciones por EA en el brazo con durvalumab.

En los análisis por subgrupos, los resultados fueron en general consistentes con los observados en la población global, sin identificarse subgrupos con una señal de efecto negativo. En particular, en el subgrupo PD-L1 negativo, el reducido tamaño muestral limita la interpretación de los resultados, sin que pueda concluirse una falta de eficacia de durvalumab en este subgrupo. No obstante, el estudio no fue diseñado ni dimensionado para demostrar diferencias de eficacia entre subgrupos definidos por expresión de PD-L1.

El estudio MATTERHORN proporciona evidencia comparativa directa de añadir durvalumab a FLOT perioperatorio frente a FLOT perioperatorio, considerado estándar terapéutico en pacientes candidatos a tratamiento con quimioterapia perioperatoria. No se dispone de comparaciones directas frente a otras estrategias terapéuticas utilizadas en práctica clínica, como FLOT60/FLOT80, CAPOX o FOLFOX en pacientes no candidatos a FLOT. Tampoco se identificaron comparaciones indirectas ajustadas robustas que permitan establecer una jerarquía formal entre durvalumab + FLOT y estas opciones terapéuticas.

Durvalumab + FLOT aporta un beneficio clínico relevante frente a FLOT perioperatorio en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable candidatos a tratamiento con FLOT, sustentado principalmente en la mejora observada en SLE y acompañado de una mejora estadísticamente significativa de la SG y un incremento de la tasa de RpC. Por ello, durvalumab en combinación con FLOT perioperatorio seguido de durvalumab adyuvante se considera una opción terapéutica preferente frente a FLOT perioperatorio en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable candidatos a tratamiento con FLOT.

En pacientes no candidatos a FLOT, continúan considerándose opciones terapéuticas los esquemas con dosis de FLOT reducidas (FLOT60/FLOT80) o esquemas basados en fluoropirimidina y platino como CAPOX o FOLFOX sin que se disponga de evidencia sobre la adición de durvalumab a estos esquemas.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (CGCF), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestivo (GEMCAD), el 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), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Asociación contra el cáncer gástrico y gastrectomizados han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024; Available from: <https://gco.iarc.who.int/today> [Internet]. [citado 7 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2026 [Internet]. [citado 7 de mayo de 2026]. Disponible en: https://seom.org/images/Las_Cifras_del_Cancer_en_Espanya_2026.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 [Internet]. 8 de septiembre de 2009 [citado 7 de mayo de 2026];9:316. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2746229/>
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 [Internet]. 24 de julio de 2014 [citado 7 de mayo de 2026];14(1):535. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-535>
5. Lordick F, Candia Montero L, Castelo-Branco L, Pentheroudakis G, Sessa C, Smyth EC. ESMO Gastric Cancer Living Guideline v1.4 [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer>
6. Sundar R, Nakayama I, Markar SR, Shitara K, Laarhoven HWM van, Janjigian YY, et al. Gastric cancer. The Lancet [Internet]. 7 de junio de 2025 [citado 7 de mayo de 2026];405(10494):2087-102. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(25\)00052-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)00052-2/abstract)
7. Cáncer gástrico - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 7 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?start=3>
8. Patel AK, Sethi NS, Park H. Gastric Cancer: A Review. JAMA [Internet]. 3 de febrero de 2026 [citado 7 de mayo de 2026];335(5):439-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2025.20034>
9. 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 [Internet]. 21 de mayo de 2017 [citado 7 de mayo de 2026];23(19):3379-87. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i19/3379.htm>
10. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA. Organización Mundial de la Salud, International Agency for Research on Cancer. Digestive system tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer; 2019. [Internet]. 5th ed. Vol. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA. Lyon; Disponible en: <https://publications.iarc.who.int/579>
11. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023) [Internet]. [citado 4 de mayo de 2026]. Disponible en: https://mcusercontent.com/b0d8b14b096130daf62d315a8/files/f2867ddb-da1a-d10f-bb04-8419569550a6/CTO_Guia_Clinica_SEOM_GEMCAD_TTD_gastrico_2023.pdf
12. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, Muro K, Molena D, Cutsem EV, et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med [Internet]. 16 de julio de 2025 [citado 30 de marzo de 2026];393(3):217-30. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2503701>
13. European Assessment Report Imfinzi-Durvalumab EMA/VR/0000282058 [Internet]. [citado 18 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-vr-0000282058-epar-assessment-report-variation_en.pdf
14. FICHA TECNICA DURVALUMAB (IMFINZI®) 50 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.htm
15. Kang YK, Cho H. Perioperative FLOT: new standard for gastric cancer? The Lancet [Internet]. 11 de mayo de 2019 [citado 11 de mayo de 2026];393(10184):1914-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618331891>
16. Hoepfner J, Brunner T, Schmoor C, Bronsert P, Kulemann B, Claus R, et al. Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. N Engl J Med [Internet]. 22 de enero de 2025 [citado 15 de junio de 2026];392(4):323-35. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2409408>

17. Wainberg ZA, Xie J, Valderrama A, Yin L, Zhang S, Shih CS, et al. Event-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A Meta-analysis in the Neoadjuvant ± Adjuvant Setting. Clin Cancer Res [Internet]. 3 de abril de 2023 [citado 11 de mayo de 2026];29(7):1360-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2920>
18. Al-Batran et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial - The Lancet [Internet]. [citado 12 de mayo de 2026]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32557-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32557-1/abstract)
19. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. The Lancet [Internet]. 28 de enero de 2012 [citado 12 de mayo de 2026];379(9813):315-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611618734>
20. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 1 de noviembre de 2014 [citado 12 de mayo de 2026];15(12):1389-96. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70473-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70473-5/abstract)
21. NCCN Gastric Cancer v2.2026.pdf [Internet]. [citado 4 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
22. Obermannová RL, Leong T. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. ESMO Open [Internet]. 1 de febrero de 2025 [citado 16 de junio de 2026];10(2). Disponible en: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(25\)00002-X/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(25)00002-X/fulltext)
23. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (update 2025) | Clinical and Translational Oncology | Springer Nature Link [Internet]. [citado 16 de junio de 2026]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-026-04291-y>
24. ESMO MCBS Scorecard Matterhorn.
25. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0). Ann Oncol [Internet]. 1 de agosto de 2025 [citado 22 de abril de 2026];36(8):866-908. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(25\)00166-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00166-8/fulltext)
26. FICHA TECNICA FLUOROURACILO ACCORD 50 mg/ml SOLUCION INYECTABLE O PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 7 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71868>
27. FICHA TECNICA FOLINATO CALCICO NORMON 50 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE EFG [Internet]. [citado 7 de mayo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70341/FichaTecnica_70341.html
28. FICHA TECNICA OXALIPLATINO KABI 5 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 7 de mayo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71346/FichaTecnica_71346.html
29. FICHA TECNICA TAXOTERE 160 mg/8 ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 7 de mayo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/95002005/FT_95002005.html
30. FICHA TECNICA XELODA 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 14 de mayo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00163002/FT_00163002.html