

- 1. TÍTULO:** Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino en primera línea de tratamiento de adenocarcinoma esófago-gástrico localmente avanzado irresecable o metastásico Her2 negativo y PDL1 CPS ≥ 1 .

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

- Nombre del fármaco: Pembrolizumab (Keytruda®).
- Indicación: Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, localmente avanzado irresecable o metastásico, Her2 negativo y PDL1 CPS ≥ 1 , en primera línea de tratamiento en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina.
- Dosificación: 200 mg en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas (o 400 mg cada 6 semanas), durante un máximo de 35 ciclos.
- Biomarcador: PDL1 CPS ≥ 1 .
- Aprobación EMA: el 18 de diciembre de 2023, en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino, en primera línea de tratamiento de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica localmente avanzado irresecable o metastásico Her2 negativo, con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 .
Calificado por la escala de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO-MCBS) v.1.1 de 4.
Aprobación por FDA el 16 de noviembre de 2023, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, en primera línea de tratamiento de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica localmente avanzado irresecable o metastásico Her2 negativo (independientemente de la expresión del biomarcador PDL1).

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Enero de 2024

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es el quinto tumor en incidencia en el mundo y la cuarta causa de muerte por cáncer. En España se sitúa en la duodécima posición (se estima que afectará a casi 7000 personas en 2024); sin embargo, es la octava causa de muerte por cáncer (cerca de 5000 fallecimientos por cáncer gástrico en 2022). Con frecuencia estos datos no incluyen a los tumores de la unión esófago-gástrica (UEG), a menudo registrados como tumores de esófago. El adenocarcinoma es la histología más frecuente de cáncer gástrico y de la UEG (más del 90% de las neoplasias gástricas). De forma global, la incidencia de tumores distales está en descenso, sin embargo, están aumentando los tumores proximales y de la UEG¹⁻².

El pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma gástrico es pobre, con una supervivencia global a 5 años del 25%, siendo todavía menor en aquellos pacientes con enfermedad avanzada (4-6% a 5 años)³. La mayoría de pacientes tendrán al debut tumores localmente avanzados o metastásicos y, cuando se puede realizar un tratamiento local, muchos de ellos tendrán una recidiva metastásica; por lo que, de forma global, se estima que el 70-75% de los diagnósticos de adenocarcinoma gástrica tendrán enfermedad metastásica en algún momento de su evolución (como debut o recaída)².

El tratamiento estándar en primera línea de enfermedad avanzada lo constituyen los dobletes de quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, alcanzando medianas de supervivencia inferiores al año, excepto en los tumores Her2 positivos en los que la combinación del doblete de quimioterapia con trastuzumab alcanza los 13.8 meses. El cáncer gástrico Her2 positivo representa, aproximadamente, el 15% de los casos^{2,4}.

Recientemente, se ha incorporado en el algoritmo terapéutico de primera línea el biomarcador PD-L1 y, próximamente, se espera que lo hagan otros como Claudina 18.2 o FGFR2b^{2,5}.

Diferentes estudios, en los últimos años, han mostrado eficacia de asociar inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmunitario (anti-PD1) en el tratamiento del cáncer gástrico con expresión de PD-L1⁶⁻⁸. El estudio CM649 mostró beneficio de nivolumab (anti-PD1) en combinación con quimioterapia en pacientes con adenocarcinoma gástrico, esofágico o de la unión esófago-gástrica avanzado irresecable o metastásico con expresión de PDL1 CPS ≥ 5 , alcanzándose una mediana de supervivencia global de 14,4 meses (IC95% 13,1-16,2) con la combinación de nivolumab frente a 11,1 meses (IC95% 10-12,1) con quimioterapia; HR 0,71 (IC98,4% 0,59-0,86); $p < 0,0001$ ⁹. Con los resultados de este estudio nivolumab en combinación con quimioterapia (doblete de platino y fluoropirimidina) han obtenido aprobación y financiación por el Sistema Nacional de Salud en esta indicación¹⁰.

El fármaco objeto de esta revisión, pembrolizumab (Keytruda®), es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la proteína de muerte celular programada (PD1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado está involucrado en el control de las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan tanto en las células presentadoras de antígeno como en células tumorales u otras células en el microambiente tumoral. Pembrolizumab está aprobado en el tratamiento de otras neoplasias como el melanoma, el cáncer no microcítico de pulmón, el Linfoma Hodgkin clásico, el carcinoma urotelial, el cáncer escamoso de cabeza y cuello, el cáncer renal, el cáncer colorrectal y otros tumores

dMMR/MSI-H, el cáncer de mama triple negativo, el cáncer de endometrio, el cáncer de cérvix, el cáncer de esófago y los tumores de vías biliares, en distintos escenarios¹¹.

El parámetro más eficaz para evaluar dicho fármaco en la indicación que nos ocupa es la supervivencia global al disponer de un biomarcador predictivo y disponer de un ensayo clínico fase III.

5. EFICACIA¹²

La eficacia de Pembrolizumab en este escenario fue evaluada en el estudio KEYNOTE-859 que es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (207 centros de 33 países en todo el mundo). Incluyó pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado irresecable o metastásico HER2 negativo que no habían recibido tratamiento previo para enfermedad avanzada, ECOG PS 0-1.

Los pacientes se aleatorizaban (1:1) a recibir pembrolizumab (200mg) o placebo intravenoso (iv) cada 3 semanas, en ambos casos combinado con quimioterapia (QT) basada en fluoropirimidina y platino. Los pacientes se estratificaron por región, determinación de PD-L1 por CPS (<1 vs ≥1) y QT elegida por el investigador.

La QT a elección del investigador podía ser, bien PF (fluorouracilo 800mg/m² iv días 1-5 y cisplatino iv 80mg/m² día 1, cada 3 semanas) o bien CAPOX (capecitabina 1000mg/m² oral cada 12 horas días 1-14 y oxaliplatino 130mg/m² iv día 1, cada 3 semanas).

El tratamiento con pembrolizumab se continuó hasta los 35 ciclos (aproximadamente 2 años), salvo progresión, toxicidad inaceptable o decisión del investigador o del paciente. El platino podría limitarse a 6 ciclos de acuerdo con las guías locales. Los pacientes que discontinuaban uno o más fármacos de QT por toxicidad podrían continuar recibiendo pembrolizumab o placebo, y aquellos que discontinuaban pembrolizumab o placebo por toxicidad podrían seguir recibiendo QT. El *crossover* entre ambos brazos de tratamiento no estaba permitido.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global (SG). Como objetivos secundarios se incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta y la seguridad. Todos los objetivos secundarios fueron determinados mediante criterios RECIST v1.1 por una revisión central independiente y ciega. Entre los objetivos exploratorios se incluyeron estudios de calidad de vida, y SLP y TRO medida por investigador.

Destacar que la determinación de Her2 fue local, mientras que el análisis de PD-L1 mediante CPS se determinó durante el screening en un laboratorio central (mediante el PD-L1 IHQ 22C3 pharmDx -Agilent Technologies, Carpinteria, CA, USA-). La determinación de inestabilidad de microsatélites también se realizó en laboratorio central por PCR.

Entre noviembre de 2018 y junio de 2021, se incluyeron en el ensayo 1579 pacientes que fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab y QT (n=790) o placebo y QT (n=789). Las características de los pacientes estaban bien balanceadas. La mediana de edad de los pacientes fue de 62 años (52-69), mayoritariamente varones (68%) y con tumores en estómago (78%). El 40% de los pacientes presentaban metastásis hepáticas y el 78% no tenía gastrectomía previa. Destaca un 5% y 4% de tumores con inestabilidad de microsatélites en la rama de pembrolizumab y placebo, respectivamente. El 78% de los

pacientes en ambos brazos tenía expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 . La QT elegida por el investigador fue la combinación de capecitabina y oxaliplatino en el 86% de los pacientes.

Con una mediana de seguimiento de 31 meses (15,3-46,3), la mediana de supervivencia global (mSG) fue de 12,9 meses (IC 95% 11,9-14) en el grupo de pembrolizumab (P) frente a 11,5 meses (10,6-12,1) en el grupo de placebo (pb); HR 0,78 (IC95% 0,7-0,87); $p < 0,0001$. En la población con PD-L1 CPS ≥ 1 , la mSG fue de 13 meses (IC95% 11,6-14,2) en el grupo de P frente a 11,4 meses (IC 95% 10,5-12) en el grupo de pb; HR 0,74 (IC95% 0,65-0,84); $p < 0,0001$. Y, en la población con PD-L1 CPS ≥ 10 , la mSG fue de 15,7 meses (IC95% 13,8-19,3) y 11,8 meses (IC95% 10,3-12,7) para P y pb, respectivamente; HR 0,65 (IC95% 0,53-0,79); $p < 0,0001$. La tasa de SG a 2 años fue del 28% (IC95% 25-32) y del 19% (IC95% 16-22) para P y pb, respectivamente en la población global. Para población con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 la tasa de SG a dos años fue del 30% (IC95% 26-33) y del 18% (IC95% 15-21), respectivamente para P y pb. Y, para la población con PD-L1 CPS ≥ 10 , del 38% (IC95% 32-44) y 21% (IC95% 16-26) para P y pb, respectivamente. Figura 1.

La mediana de SLP (mSLP) en la población por intención de tratar (ITT) fue de 6,9 meses (IC95% 6,3-7,2) para la rama de P y de 5,6 meses (IC95% 5,5-5,7) para la rama de pb; HR 0,76 (IC95% 0,67-0,85); $p < 0,0001$. En la población con PD- L1 CPS ≥ 1 la mSLP fue de 6,9 meses (IC95% 6-7,2) para el grupo de P comparado con 5,6 meses (IC95% 5,4-5,7) para pb; HR 0,72 (IC95% 0,63-0,82); $p < 0,0001$. En población PD- L1 CPS ≥ 10 , la mSLP fue de 8,1 meses (IC95% 6,8-8,5) y 5,6 meses (IC95% 5,4-6,7) en el grupo de P y pb, respectivamente; HR 0,62 (IC95% 0,51-0,76); $p < 0,0001$. La tasa de SLP a 2 años fue de 18% (IC95% 15-21), 20% (IC95% 16-23) y 25% (IC95% 20-31) en el grupo de P para la población ITT, la población PD-L1 CPS ≥ 1 y población PD- L1 CPS ≥ 10 , respectivamente; frente a un tasa de SLP a dos años en el grupo de pb de 9% (IC95% 7-12), 8% (IC95% 5-11) y 8% (IC95% 4-13) en población ITT, población PD- L1 CPS ≥ 1 y población PD- L1 CPS ≥ 10 , respectivamente.

Atendiendo a las respuestas, se objetiva una TRO en la población ITT con P de 51% (9% respuesta completa -RC- y 42% respuesta parcial -RP-) y de 42% con pb (6% RC y 36% RP); diferencia entre ambos grupos de 9,3% (IC95% 4,4-14,1); $p < 0,0001$. En la población PD- L1 CPS ≥ 1 , la TRO fue de 52% (10% RC y 42% RP) con P comparado con 43% con pb (6% RC y 37% RP); diferencia de 9,5% (IC95% 3,9-15); $p < 0,0004$ entre ambos grupos. En población PD- L1 CPS ≥ 10 , la TRO fue del 61% (13% RC y 48% RP) con P y 43% (5% RC y 38% RP) con pb; diferencia entre ambos grupos de 17,5% (IC95% 9,3-25,5); $p < 0,0001$.

Finalmente, la mediana de duración de respuesta (mdR) fue de 8 meses (IC95% 7-9,7) con P frente a 5,7 meses (IC95% 5,5-6,9) con pb, en la población ITT. En la población PD- L1 CPS ≥ 1 , la mdR fue de 8,3 meses (IC95% 7-10,9) con P frente a 5,6 meses (IC95% 5,4-6,9) con pb. Y, en la población PD- L1 CPS ≥ 10 , mdR fue de 10,9 meses (IC95% 8-13,8) con P y de 5,8 meses (IC95% 5,3-7) con pb.

Se muestra un resumen de los parámetros de eficacia en la tabla 1 y más detallado para la población PD-L1 CPS ≥ 1 en la tabla 2.

El análisis de calidad de vida no muestra diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento¹⁴.

Se evidencia, por tanto, superioridad de pembrolizumab con QT frente a placebo con QT en todos los objetivos planteados. El análisis por subgrupos, también, muestra beneficio de añadir pembrolizumab a la QT en todos ellos, excepto en aquellos pacientes cuyos tumores no tienen expresión de PD-L1.

Figure 43: Kaplan-Meier curve for overall survival by treatment arm in KEYNOTE-859 patients with PD-L1 expression (CPS ≥ 1)

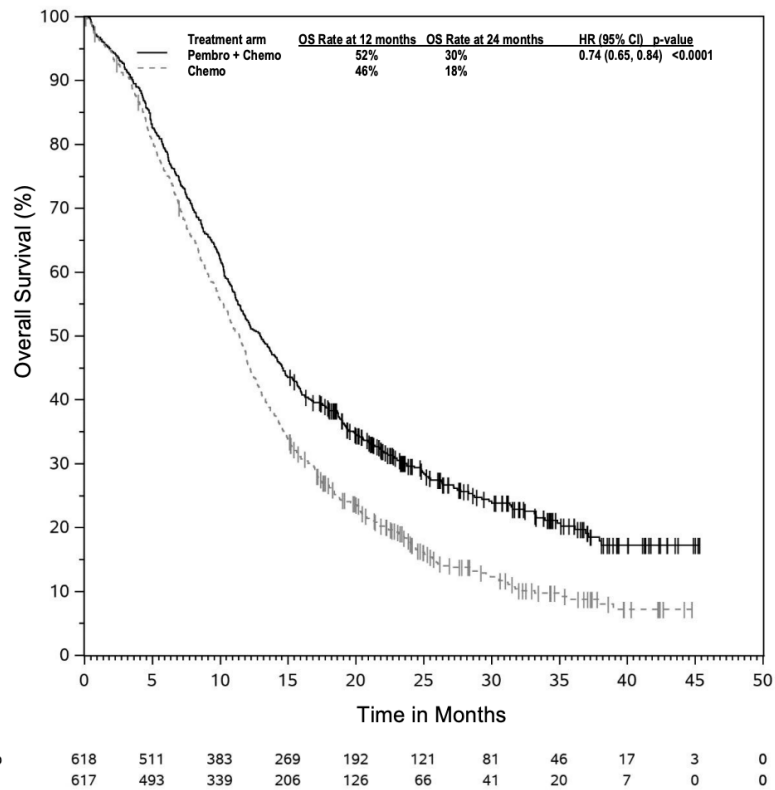


Figura 1: supervivencia global en población PD-L1 CPS ≥ 1 ; Keynote 859.

Tabla 1: resumen de los parámetros de eficacia del estudio Keynote-859.

	ITT		PD-L1 CPS ≥ 1		PD-L1 CPS ≥ 1	
	<u>Pembrolizumab</u>	Placebo	<u>Pembrolizumab</u>	Placebo	<u>Pembrolizumab</u>	Placebo
<u>mSG (meses)</u>	12,9 (11,9-14)	11,5 (10,6-12,1)	13 (11,6-14,2)	11,4 (10,5-12)	15,7(13,8-19,3)	11,8 (10,3-12,7)
	HR 0,78 (0,7-0,87); p<0,0001		HR 0,74 (0,65-0,84) ;p<0,0001		HR 0,65 (0,53-0,79); p<0,0001	
<u>SG 2 años (%)</u>	28 (25-32)	19 (16-22)	30 (26-33)	18 (15-21)	38 (32-44)	21 (16-26)
<u>mSLP (meses)</u>	6,9 (6,3-7,2)	5,6 (5,5-5,7)	6,9 (6-7,2)	5,6 (5,4-5,7)	8,1 (6,8-8,5)	5,6 (5,4-6,7)
	HR 0,76 (0,67-0,85); p<0,0001		HR 0,72 (0,63-0,82); p<0,0001		HR 0,62 (0,51-0,76); p<0,0001	
<u>SLP 2 años (%)</u>	18 (15-21)	9 (7-12)	20 (16-23)	8 (5-11)	25 (20-31)	8 (4-13)
<u>TRO (%)</u>	51	42	52	43	61	43
Diferencia (%)	9,3 (4,4-14,1); p<0.0001		9,5 (3,9-15); p<0,0004		17,5 (9,3-25,5); p<0,0001	
RC	9	6	10	6	13	5
RP	42	36	42	37	48	38

ITT: población por intención de tratar. mSG: mediana de supervivencia global. SG: supervivencia global. mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión. SLP: supervivencia libre de progresión. TRO: tasa de respuesta objetiva. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial.

Tabla 2: resumen de los parámetros de eficacia del estudio Keynote-859 en población con PD-L1 CPS ≥ 1 .

Table 46: Efficacy results in KEYNOTE-859 for patients with PD L1 expression (CPS ≥ 1)

Endpoint	Pembrolizumab Fluoropyrimidine and Platinum Chemotherapy n=618	Placebo Fluoropyrimidine and Platinum Chemotherapy n=617
OS		
Number (%) of patients with event	464 (75%)	526 (85%)
Median in months* (95% CI)	13.0 (11.6, 14.2)	11.4 (10.5, 12.0)
Hazard ratio [†] (95% CI)	0.74 (0.65, 0.84)	
p-Value [‡]	< 0.0001	
PFS		
Number (%) of patients with event	443 (72%)	483 (78%)
Median in months* (95% CI)	6.9 (6.0, 7.2)	5.6 (5.4, 5.7)
Hazard ratio [†] (95% CI)	0.72 (0.63, 0.82)	
p-Value [‡]	< 0.0001	
Objective response rate		
ORR [§] (95% CI)	52% (48.1, 56.1)	43% (38.7, 46.6)
Complete response	10%	6%
Partial response	42%	37%
p-Value [¶]	0.00041	
Response duration		
Median in months* (range)	8.3 (1.2+, 41.5+)	5.6 (1.3+, 34.2+)
% with duration ≥ 12 months*	41%	26%

* Based on Kaplan-Meier estimation

† Based on the stratified Cox proportional hazard model

‡ One sided p-Value based on stratified log-rank test

§ Response: Best objective response as confirmed complete response or partial response

¶ One sided p-Value based on stratified Miettinen and Nurminen method

El estudio Keynote-859 alcanza su objetivo primario, mayor supervivencia en la población ITT con adenocarcinoma gástrico y de la UEG tratados con pembrolizumab y QT respecto de los tratados con placebo y QT. Sin embargo, la magnitud de beneficio es mayor en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 y, en el análisis por subgrupos los pacientes con PD-L1 negativo parecen no beneficiarse. Esto ha permitido la puntuación 4 en la escala de beneficio clínico (ESMO-MCBS) en población PD-L1 CPS ≥ 1 , que no consigue la población global¹⁵.

6. SEGURIDAD¹²

El 99% (n=785) de los pacientes aleatorizados asignados al grupo de pembrolizumab y >99% (n=787) de los asignados a placebo reciben, al menos, una dosis del tratamiento de estudio. La mediana de duración del tratamiento para la población tratada fue de 6,7 meses (RIC 3,6-12,5) en el brazo de pembrolizumab y de 5,6 meses (RIC 3,1-9,1) en el de placebo. El principal motivo de interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad en ambos grupos.

La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos. Eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento grado 3 o superior se describen en el 59,4% de los pacientes tratados con pembrolizumab y en el 51,1% de los tratados con placebo. Los EA de cualquier grado más frecuentes fueron náuseas (41% en ambos grupos), diarrea (32% con pembrolizumab y 27% con placebo), y anemia (31% y 27%). Los EA que llevaron a discontinuar el tratamiento afectaron a 207 pacientes (26%) tratados en el grupo de pembrolizumab y a 158 (20%) en el de placebo. Hubo 8 (1%) muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de pembrolizumab y 16 (2%) en el grupo de placebo. Respecto de los potenciales EA inmunomediados tienen lugar en el 27% de los pacientes tratados en el grupo de pembrolizumab y en el 9% de los tratados en el grupo de placebo; siendo grado 3 o superior en el 8% y 2%, respectivamente. El EA inmunomediado más frecuente fue el hipotiroidismo (15% y 4%), el hipertiroidismo (6% y 2%) y la colitis (3% y 2%). Un paciente de cada grupo de tratamiento murió debido a un potencial EA inmunomediado (neumonitis). Tabla 1.

Tabla 1: resumen de eventos adversos más relevantes/frecuentes

	Pembrolizumab plus chemotherapy (n=785)				Placebo plus chemotherapy (n=787)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any event	285 (36%)	405 (52%)	53 (7%)	8 (1%)*	334 (42%)	352 (45%)	34 (4%)	16 (2%)†
Nausea	299 (38%)	25 (3%)	1 (<1%)	0	297 (38%)	29 (4%)	0	0
Diarrhoea	206 (26%)	42 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)	177 (22%)	35 (4%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Anaemia	179 (23%)	62 (8%)	2 (<1%)	0	161 (20%)	48 (6%)	3 (<1%)	0
Vomiting	180 (23%)	35 (4%)	0	0	143 (18%)	32 (4%)	0	0
Decreased platelet count	141 (18%)	47 (6%)	8 (1%)	0	141 (18%)	32 (4%)	4 (1%)	0
Decreased neutrophil count	121 (15%)	63 (8%)	9 (1%)	0	112 (14%)	54 (7%)	4 (1%)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	165 (21%)	24 (3%)	0	0	152 (19%)	14 (2%)	0	0
Decreased appetite	153 (19%)	15 (2%)	0	0	154 (20%)	14 (2%)	0	0
Fatigue	130 (17%)	27 (3%)	0	0	132 (17%)	32 (4%)	0	0
Peripheral neuropathy	140 (18%)	10 (1%)	0	0	139 (18%)	24 (3%)	1 (<1%)	0
Neutropenia	87 (11%)	50 (6%)	5 (1%)	0	75 (10%)	52 (7%)	8 (1%)	0
Increased aspartate aminotransferase	128 (16%)	11 (1%)	0	0	94 (12%)	7 (1%)	1 (<1%)	0
Peripheral sensory neuropathy	115 (15%)	22 (3%)	0	0	123 (16%)	8 (1%)	0	0
Hypothyroidism	106 (14%)	1 (<1%)	0	0	32 (4%)	0	0	0
Increased alanine aminotransferase	91 (12%)	10 (1%)	0	0	61 (8%)	7 (1%)	0	0
Decreased white blood cell count	89 (11%)	9 (1%)	3 (<1%)	0	78 (10%)	7 (1%)	2 (<1%)	0
Asthenia	81 (10%)	12 (2%)	1 (<1%)	0	63 (8%)	16 (2%)	0	0
Thrombocytopenia	71 (9%)	10 (1%)	2 (<1%)	0	59 (7%)	18 (2%)	0	0
Increased blood bilirubin	69 (9%)	8 (1%)	1 (<1%)	0	48 (6%)	3 (<1%)	0	0

Data are n (%). *The treatment-related adverse events that led to death were diarrhoea (n=1), peripheral embolism (n=1), pneumonitis (n=1), pulmonary haemorrhage (n=1), sepsis (n=1), septic shock (n=1), thrombotic thrombocytopenia purpura (n=1), and unknown cause (n=1). †The treatment-related adverse events that led to death were septic shock (n=3), acute myocardial infarction (n=2), abnormal hepatic function (n=1), cerebral haemorrhage (n=1), cerebrovascular accident (n=1), diarrhoea (n=1), gastric perforation (n=1), neurotoxicity (n=1), pneumonitis (n=1), pulmonary embolism (n=1), sepsis (n=1), sudden death (n=1), and urosepsis (n=1).

Table 2: Treatment-related adverse events that occurred in at least 10% of participants in the as-treated population

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimida y platino, en primera línea de tratamiento de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica localmente avanzado irresecable o metastásico Her2 negativo, con expresión de PD-1 con CPS ≥ 1 , ha sido categorizado por la ESMO-MCBS v1.1 con una categoría 4, con fecha de 7-12-2023, con el formulario 2a, empleando como objetivo la SG. Siendo la SG de brazo control de 11,4 meses (inferior a 12 meses), aumenta la mSG 1,6 meses (HR 0,74 (0,65-0,84), con un incremento del 12% de supervivencia a los dos años (pasa del 18% al 30%). Se considera que valores 4 y 5 se corresponden con una magnitud sustancial de beneficio clínico.

[<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-400-1>]

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Pembrolizumab constituye una opción de tratamiento en primera línea, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, para los pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG localmente avanzado irresecable o metastásico Her2 negativo, con expresión positiva de PD-L1 (CPS ≥ 1) en base a los resultados del ensayo clínico fase 3 Keynote 859.

Se trata de un estudio positivo para todos los objetivos evaluados, la SG (objetivo primario), SLP, TRO y duración de la respuesta, con un perfil de seguridad manejable consistente con lo conocido previamente para pembrolizumab y para la QT. El estudio es positivo para la población ITT (superando los 12 meses de mSG), sin embargo cabe destacar que la magnitud de beneficio de asociar pembrolizumab a la QT es mayor a mayor expresión de PD-L1, por el contrario, aquellos pacientes sin expresión de PD-L1 (CPS <1) parecen no beneficiarse de asociar pembrolizumab a la QT y, aunque el escaso número de pacientes PD-L1 negativo (22%) podría limitar los resultados, parecen consistentes con lo conocido previamente en otros estudios de inmunoterapia en primera línea, como el estudio CheckMate 649 con nivolumab⁸ y el Keynote 811 con pembrolizumab¹⁶.

El diseño estadístico establece el análisis para la SG, SLP y TRO en la población ITT, que incluye todos los pacientes aleatorizados y en la población con PD-L1 CPS ≥ 1 y PD-L1 CPS ≥ 10 , especificado en el protocolo. De manera que 1 y 10 son los puntos de corte para el biomarcador PD-L1 medido por CPS (que se trata de una variable continua) establecidos en el protocolo. Esto difiere del estudio Checkmate-649 cuyo objetivo primario dual evaluaba SG y SLP en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 .

Destacar que, aproximadamente el 60% de pacientes incluidos en el estudio Checkmate 649 tienen expresión de PD-L1 CPS ≥ 5 ⁸. En el estudio Keynote-859, el 78% de los pacientes presentan expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 y el 35% PD-L1 CPS ≥ 10 ¹². Datos de vida real nos permitirán conocer el porcentaje de pacientes con expresión de PD-L1 en sus diferentes puntos de corte.

Merece la pena mencionar que en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 CPS 1-9 cabe la duda sobre el beneficio de asociar pembrolizumab a la QT, puesto que el 35% de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 10 que claramente se benefician pueden haber enriquecido los resultados globales para CPS ≥ 1 . No obstante, el análisis por subgrupos en función de la expresión de PD-L1 muestra beneficio a favor de la combinación, incluso para los pacientes con PD-L1 CPS 1-9¹³, aunque la magnitud de beneficio sea menor que cuando la expresión es ≥ 10 . Este hecho refuerza la idea de que a mayor expresión de PD-L1 mayor será el beneficio de asociar pembrolizumab a la QT.

Considerando los resultados del estudio Keynote 859 así como la valoración de beneficio clínico, la combinación de pembrolizumab con quimioterapia se posiciona como un estándar de tratamiento de primera línea en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG localmente avanzado irresecable o metastásico Her2 negativo con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 ; dando, por tanto, la oportunidad de recibir un tratamiento innovador al 78% de la población con adenocarcinoma gástrico avanzado Her2 negativo, superando la barrera del año de mediana de supervivencia y casi duplicado la tasa de pacientes vivos a dos años.

Recomendación:

Como conclusión de la evaluación SEOM, el tratamiento con Pembrolizumab asociado a quimioterapia (doblete de platino y fluoropirimidina) se recomienda en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica localmente avanzado irresecable o metastásico Her2 negativo, cuyos tumores expresen PD-L1 CPS ≥ 1 .

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Las cifras del cáncer en España 2024. www.seom.org
- 2- Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005-1020.
- 3- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.
- 4- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
- 5- ESMO gastric cancer living guidelines. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline>
- 6- Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Dec 5;330(21):2064-2074.
- 7- Moheler MH, et al: Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). [Abstract number 286].

- Presentado en Congreso annual ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. 2023.
- 8- Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, 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*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.
 - 9- Janjigian YY, et al. Nivolumab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: 3-year follow-up from CheckMate 649. [Comunicación oral. Abstract number 291]. Presentado en Congreso anual ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. 2023.
 - 10- BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos -Nomenclátor de ENERO-2024. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
 - 11- Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab).
 - 12- Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:1181-95.
 - 13- Rha SY, et al. KEYNOTE-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction cancer: outcomes in the protocol-specified PD-L1-selected populations. [Poster 4014]. *J Clin Oncol*, volume 41, 16_suppl
 - 14- Lowery M, et al. Health-related quality of life (hrqol) analysis from KEYNOTE-859: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. [Poster 1516]. *Ann Oncol*, volume 34, S854-S855.
 - 15- ESMO-MCBS Scorecards. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>
 - 16- Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023 Oct 19:S0140-6736(23)02033-0.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Consultant, Advisory Role or Speaking: Merck, Amgen, Servier, Bristol-MS, MSD, Bayer and GSK.

Educational, scientific activities, travel and accommodation: Merck, Amgen, Roche, Lilly, Sanofi, Bristol-MS, Pierre-Fabre, Servier and MSD.