

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-154/V1/01092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento adyuvante de cáncer esófago o de la unión gastroesofágica

Fecha de publicación: 01 de septiembre de 2023

Introducción

El cáncer de esófago (CE) es el octavo cáncer más frecuente a nivel mundial respecto a incidencia, representando el 3,1% de todos los tumores y la sexta causa más frecuente de muerte por cáncer en 2020¹. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación aproximada de entre 3 y 10 hombres por cada mujer, dependiendo del área geográfica. La tasa de estandarización por edad por 100.000 habitantes en 2020 entre hombres y mujeres fue de 9,3 y 3,6, respectivamente². El riesgo aumenta con la edad, alcanzando su punto máximo en la séptima y octava década de la vida, siendo la media de 67 años el momento del diagnóstico. Su incidencia presenta grandes variaciones geográficas, siendo las regiones con prevalencia más elevada Asia, Europa, África y América del Norte, con unas tasas de incidencia de 8,5, 3,3, 3,6 y 2,9 casos/100.000 habitantes, respectivamente¹.

En España, el CE es el sexto tumor más frecuente del aparato digestivo situándose por detrás del cáncer colorrectal, pancreático, gástrico, hepático y de vesícula biliar³. Se estimó una incidencia para 2022 de 2.249 casos (1.861 casos en varones y 388 en mujeres). En 2018 se notificaron 1.824 muertes (1.524 en hombres y 300 en mujeres), en 2020, el número de fallecimientos notificados fue de 1823 (1461 en varones y 362 en mujeres)³.

Se trata de un tipo de tumor de comportamiento muy agresivo, que suele diagnosticarse en estadios avanzados, lo que en buena parte se explica por la ausencia de serosa de este órgano, que facilita su rápida propagación a estructuras vecinas del mediastino, y a una extensa red de drenaje linfático, que facilita la diseminación tumoral incluso en estadios precoces. A pesar de los recientes avances en su diagnóstico y tratamiento, el pronóstico sigue siendo pobre, con una supervivencia a 5 años inferior al 20%⁴.

Se han descrito dos subtipos histológicos principales de CE: el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma, que se diferencian por su patogenia, localización del tumor y pronóstico, y representan el 90 % de los casos de cáncer de esófago en todo el mundo⁵. La mayoría de los carcinomas de células escamosas de esófago (CCEE), se localizan en el tercio proximal y medio, mientras que el adenocarcinoma (AC) es más frecuente en el tercio distal del esófago y en la unión esófago-gástrica⁶. Los tumores que se originan en esta última

localización se conocen como adenocarcinomas de la unión gastroesofágica (UGE) e incluyen aproximadamente los primeros 5 cm del estómago. Su historia natural, respuesta a la terapia y pronóstico general parecen similares al adenocarcinoma gastroesofágico y, por lo tanto, generalmente se tratan siguiendo las mismas pautas^{5,7,8}. Dependiendo de sus características anatómo-topográficas, basadas en la localización del centro del tumor, el adenocarcinoma de UEG se divide a su vez en tres subtipos, según la clasificación modificada de Siewert, para los cuales el abordaje quirúrgico difiere: tipo I, II y III^{4,9}.

El CCEE es el más frecuente, en especial en los países orientales, en Europa del Este y en Asia¹⁰, y representa aproximadamente el 60% de todos los casos de CE diagnosticados en Europa. Sin embargo, las tasas de mortalidad asociadas con el AC están aumentando y han superado las del CCEE en varias regiones de la UE. Alrededor del 40% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica^{11,12}.

Se consideran factores pronósticos, más allá de la clasificación por estadios según el sistema TNM y las características histológicas de la enfermedad (que incluyen el grado de diferenciación), la localización del tumor primario, el estado nutricional, el estado funcional del paciente (PS, performance status, por sus siglas en inglés) y las comorbilidades asociadas.

Hasta la fecha no disponemos de marcadores que ayuden en la detección precoz de este tumor y su diagnóstico se basa en pruebas endoscópicas, eco-endoscópicas y radiológicas. En personas que tienen alguna enfermedad de riesgo, como Esófago de Barret, se recomienda seguimiento mediante endoscopia para detectar a tiempo un posible tumor¹³.

Aunque la etiología no está claramente dilucidada, se consideran como principales factores de riesgo de CCEE, el consumo habitual de tabaco y el consumo excesivo de alcohol (14), mientras que para el AC y el cáncer de la UGE el principal factor de riesgo es la enfermedad crónica de reflujo gastroesofágico, cuyo riesgo está correlacionado con el índice de masa corporal, con un mayor riesgo para personas obesas y fumadoras^{15,16}. La obesidad, el tabaquismo y el reflujo representan casi el 70% del total de la etiología casos^{11,12}.

Aproximadamente el 50% de los casos son diagnosticados en la forma local o locorregional avanzada de la enfermedad (Estadios I, II y III)¹⁷.

Como en otras muchas neoplasias la supervivencia a los 5 años está directamente relacionada con el estadio en el momento del diagnóstico¹⁸. Así, en la enfermedad localizada esta supervivencia es aproximadamente del 47% y para los pacientes con enfermedad diseminada a los tejidos u órganos circundantes o a los ganglios linfáticos regionales la supervivencia es del 25%¹⁹.

Hasta la fecha el tratamiento estándar para CCEE localizado o localmente avanzado ha sido quimiorradioterapia (QRT) neoadyuvante seguida de resección curativa (cirugía) o QRT de-

finitiva con o sin cirugía. En pacientes con AC de esófago, las opciones de tratamiento incluyen QRT neoadyuvante o quimioterapia perioperatoria²⁰, seguida de cirugía^{5, 21}. Tal y como se ha citado anteriormente, aproximadamente el 50% de los casos son diagnosticados en la forma local o locorregional avanzada de la enfermedad¹⁷. A pesar de ello y pese al beneficio demostrado con QRT neoadyuvante y cirugía vs. cirugía aislada en términos de supervivencia global (estimada en 50 meses) y en términos de supervivencia libre de progresión, un 70-75% de pacientes tratados con QRT neoadyuvante y cirugía no consiguen alcanzar una respuesta patológica completa y acaban desarrollando una recurrencia de su enfermedad o bien desarrollando metástasis a distancia, que se traducen en una menor esperanza de vida^{21,22}. De tal forma que el tratamiento complementario a la cirugía en el cáncer de esófago localizado se considera una necesidad no cubierta de forma óptima hasta la fecha.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (inmune-checkpoint) han mostrado, tanto en monoterapia, como en combinación con otros agentes, ser eficaces en el tratamiento de CE y de la UGE avanzados, por lo que su aplicación en el tratamiento adyuvante podría ser de utilidad en la prevención de la recurrencia de la enfermedad.

Nivolumab (Opdivo®)

Nivolumab en monoterapia ha sido autorizado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual después de quimiorradioterapia (QRT) neoadyuvante²³. El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento, hasta un máximo de 12 meses²³.

La dosis recomendada de nivolumab es 240 mg cada 2 semanas por vía intravenosa durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos, durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración de acuerdo con la seguridad y la tolerabilidad individual.

Nivolumab se presenta como un concentrado de 10mg/ml para solución para perfusión en viales de 4, 10 y 24mL, aunque estos últimos no se encuentran disponibles en España.

Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos

T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas.

Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo las respuestas anti-tumorales, mediante el bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral. En modelos sinérgicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor²³.

Eficacia^{23,24}

La autorización de nivolumab en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CE y de la UGE que tienen enfermedad patológica residual tras el tratamiento con QRT neoadyuvante y cirugía, esta basada en los resultados del estudio CheckMate 577 (CA209577). Se trata de un estudio fase 3, aleatorizado (2:1), doble ciego y multicéntrico, en el que los pacientes fueron asignados a recibir nivolumab adyuvante o placebo. En el estudio fueron incluidos pacientes con CE o de la UGE en estadio II/III con histología confirmada de adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas de esófago o cáncer de la unión gastroesofágica que habían completado tratamiento con QRT neoadyuvante y cirugía (R0), y que no alcanzaron respuesta patológica completa, es decir, con enfermedad patológica residual. Todos los pacientes incluidos eran adultos (≥ 18 años) y con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 tumoral ($\geq 1\%$, $< 1\%$ o indeterminado/no evaluable), según el estado patológico de los nódulos linfáticos (positivo, existencia de invasión de ganglios [\geq ypN1] vs. negativo [ypN0]) y según la histología del tumor (escamoso o adenocarcinoma).

El objetivo principal del estudio fue comparar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre los pacientes tratados con nivolumab a dosis de 240 mg cada 2 semanas durante 16 semanas seguido de nivolumab a dosis de 480 mg cada 4 semanas a partir de la semana 17 (tras la octava dosis), con una duración total del tratamiento de 1 año, frente a pacientes tratados con placebo. Como objetivo secundario se comparó, en estos pacientes, la supervivencia global (SG) y las tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años. Se estableció un análisis de SG jerarquizado tras la demostración de significación estadística en la variable principal (SLE). También han sido registrados como objetivos exploratorios, la seguridad, el intervalo libre de metástasis, los resultados informados por el paciente (PROs por sus siglas en inglés) mediante la escala FACT-E y la escala analógica visual EQ-5D (EQ-5D-3L) y la supervivencia libre de progresión a tratamiento sistémico posterior (SLP2).

En el estudio, para el análisis por ITT, fueron incluidos un total de 794 pacientes de los que 532 fueron aleatorizados al grupo de tratamiento de nivolumab y 262 al de placebo. De

éstos, 532 recibieron, al menos, una dosis de nivolumab y 260 una dosis de placebo. La mediana de seguimiento sobre los pacientes fue de 24,4 meses^{6,2-44,9}.

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio están descritas en la tabla 1 del anexo y se recoge un breve resumen a continuación. La mediana de edad de los pacientes fue de 62 años (rango 26-86 años). Un 58,4 % con un ECOG igual a 0 y un 41,6% igual a 1. La mayoría de los pacientes eran varones (84,5%) de raza blanca (81,6%). Con respecto a la región geográfica un 38,2% de los pacientes eran de Europa, un 32,1% de US/Canadá, un 13,4% de Asia y un 16,4% del resto del mundo. EL 59,8% de los pacientes presentaban CE y el 40,2% cáncer de la UGE, con estadio III al inicio del diagnóstico el 64,7% y con estadio II el 35% de los pacientes. El 70,9% tenían histología confirmada de adenocarcinoma y el 29,0% de células escamosas. Con estatus de nódulo linfático patológico positivo (\geq ypN1) y negativo (ypN0) un 57,6% y 42,3% de los pacientes, respectivamente. Con expresión en célula tumoral de PD-L1 <1% el 71,8% de los pacientes, con PD-L1 en célula tumoral \geq 1% un 16,2 % y un 12% indeterminado o no evaluable (el 11,7% de los pacientes no evaluables).

En general, las características basales de los pacientes incluidos en el estudio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. Un 34% de los pacientes aleatorizados a nivolumab, tenían tumores con estadio II al diagnóstico frente a un 38% en el grupo placebo. Un 58% vs. un 57% de pacientes, respectivamente, presentaban invasión ganglionar en la pieza quirúrgica. Un 60% de los tumores eran de localización esofágica en el grupo de nivolumab y el 59% en el grupo placebo; el 71% en ambos casos presentaban histología de adenocarcinoma, con un 70% y 75% de expresión PD-L1 tumoral < 1%, respectivamente. El 73% de los pacientes del grupo de nivolumab y 68% del grupo placebo, recibieron QRT neoadyuvante según esquema CROSS.

Los 17 ciclos de tratamiento fueron administrados en el 43% de los casos del grupo de pacientes con nivolumab y el 38,1% entre los pacientes del grupo placebo. Entre las interrupciones en el tratamiento del grupo de nivolumab (94,2%), la causa más frecuente fue la finalización del tratamiento (43%), seguida de la recurrencia de la enfermedad (28%). Para el grupo de placebo, con un 92,7% de interrupciones, la principal causa fue la recurrencia de la enfermedad (43,5%), seguida de la finalización del tratamiento (38,1%) (figura 1).

En el momento del análisis primario (2 de mayo 2020) habían tenido lugar un total de 396 eventos con los que estimar la SLE (241 en el grupo de pacientes tratados con nivolumab y 155 en el grupo de placebo). La mediana de SLE en el grupo de nivolumab fue de 22,41 meses (IC95%: 16,62-34,0) y de 11,04 meses para el grupo placebo (IC95%: 8,34-14,32). Nivolumab ha demostrado beneficio frente a placebo con un HR de 0,69 (IC 96,4%: 0,56-0,86, p=0,0003).

Figura 1. Esquema sobre las discontinuaciones del tratamiento en los pacientes incluidos en el estudio CheckMate 577 (CA209577)

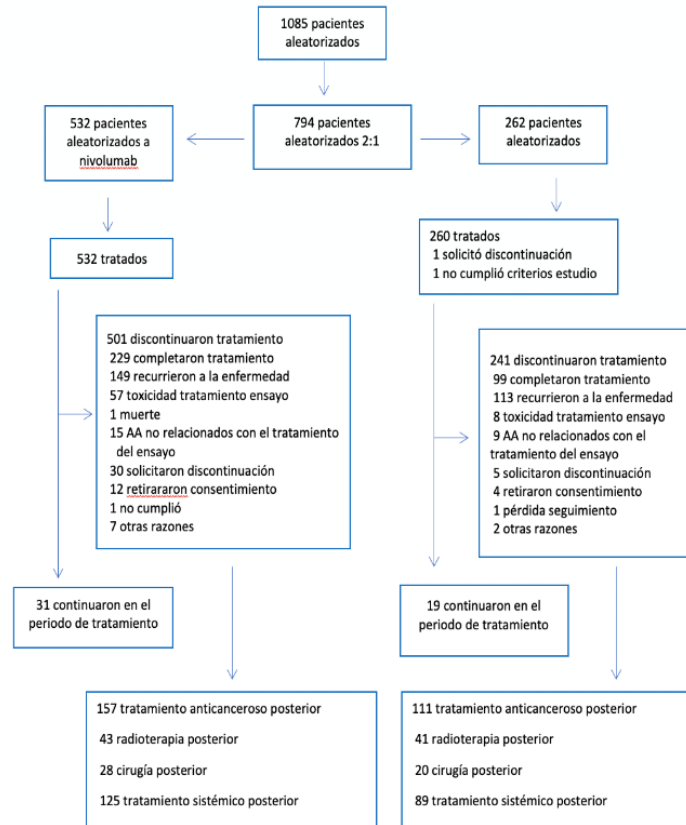
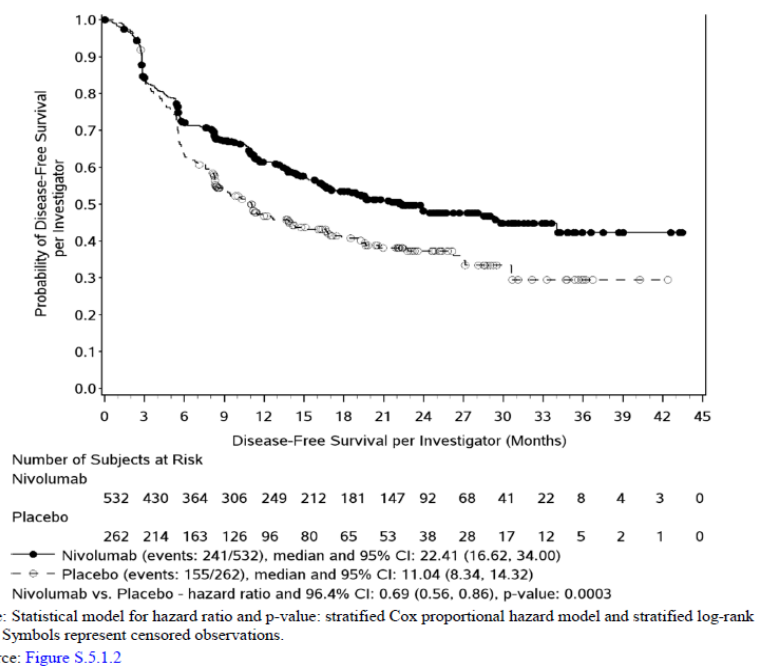


Figura 2. Análisis KM sobre la SLE. Estudio CheckMate 577 (CA209577)



Los resultados obtenidos en los análisis de sensibilidad para la evaluación de la SLE (incluyendo pacientes que recibieron terapia posterior; pacientes en los que no se llevó a cabo la evaluación de la enfermedad en 2 o más ocasiones consecutivas; y pacientes en los que no se pudo completar el seguimiento), confirman los resultados mostrados en el análisis primario.

En un análisis post-hoc, en un subgrupo de pacientes aleatorizados con un seguimiento de 1 y 2 años, 86 % y 51,1% de pacientes, respectivamente, la SLE mostró una mejora del HR [0,71 (IC95%: 0,57-0,87) y 0,70 (IC95%: 0,58-0,86)] a favor del grupo de nivolumab. Estos resultados apoyan la estabilidad de las curvas de SLE y la robustez de los efectos del tratamiento observados en todos los pacientes aleatorizados.

El análisis de subgrupos presentó resultados consistentes en todos los subgrupos, con posibles excepciones relacionadas la localización tumoral y la edad. Los datos se muestran en la figura 1 del anexo.

Los datos obtenidos en un análisis actualizado ad-hoc (18 febrero 2021) con un mayor tiempo de seguimiento, 32,2 meses de media (14,0-52,7 meses), confirman el beneficio de nivolumab como tratamiento adyuvante en la indicación propuesta, con una mejora de la HR obtenida en las tres variables evaluadas; HR 0,67 (IC95%: 0,55-0,81, $p=0,0003$) para SLE; 0,71 (IC95%: 0,58-0,87) para supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLMD) y 0,77 (IC95%: 0,61-0,96) para supervivencia libre de progresión a tratamiento sistémico posterior (SLP2).

Los eventos de SLE observados en el momento del análisis actualizado fueron 439 (55,3%); 268 (50,4%) en el grupo de pacientes tratados con nivolumab y 171 (65,3%) en el grupo placebo, con una mediana de SLE de 22,41 meses (IC95%: 16,95-33,64) y de 10,35 meses (IC95%: 8,31-13,93), respectivamente. Las tasas de SLE, respectivamente para nivolumab y placebo, fueron de 72,6% (IC95% 68,5-76,3) y de 61,5% (IC95% 55,3 y 67,1) a los 6 meses, de 61,8% (IC95% 57,4-65,8) y de 45,5% (IC95% 39,3-51,4) a los 12 meses, y de 48,3% (IC95% 43,7-52,8) y de 36,0% (IC95% 29,9-42,0) a los 24 meses. Los eventos de SLMD fueron 407 (51,3%) con una mediana de 29,37 meses (IC95% 23,66, 36,63) y de 16,62 meses (IC95% 11,37, 24,87) en el grupo de nivolumab y en el grupo placebo, respectivamente. Un total de 323 (40,7%) eventos de SLP2 fueron observados (203 en el grupo de pacientes tratados con nivolumab y 120 en el grupo de placebo). En el grupo de nivolumab no se alcanzó la mediana de SLP2 [N.A (IC95%: 36,63-N.A.)] y en el grupo placebo la mediana de SLP2 fue de 30,72 meses (IC95%: 24,15-N.A.).

Los resultados de SLE por factores de estratificación (histología de células escamosas o adenocarcinoma, estatus del nódulo linfático patológico y expresión tumoral PD-L1) también fueron consistentes con los resultados obtenidos en el análisis primario.

Con respecto a la SG, el número de eventos observados, 228 (49,6% de los eventos requeridos para el análisis final de SG) en el momento del análisis, fue menor al requerido en este

análisis intermedio (65% de eventos planificados) para estimar una significación estadística con un valor de $p = 0,003$. Por lo tanto, los datos de SG no eran maduros en el momento del análisis y no se alcanzó la significación estadística previamente especificada de 0,003, razón por la que aún no se han presentado resultados de SG.

Un total de 352 eventos de SLMD fueron notificados para 218 (41,0%) pacientes en el grupo de nivolumab y 134 (51,1%) pacientes en el grupo placebo. La mediana de SLMD en el grupo de nivolumab fue de 28,32 meses (IC95%: 21,26-N.A.) y de 17,61 meses (IC 95%: 12,45-25.4) en el grupo placebo, con una HR de 0,74 (IC95%: 0,60-0,92) a favor de nivolumab.

Un 27% de pacientes recibieron tratamiento sistémico tras recaída en el momento del análisis primario y 32,1% de pacientes en el análisis actualizado (28,9% en el grupo de nivolumab y 38,5% en el placebo), con un periodo de seguimiento adicional de 7-8 meses. La mediana de SLP2 no se alcanzó en el grupo de nivolumab y fue de 32,07 meses (IC95%: 24,15-N.A.) para el grupo placebo, con una HR de 0,77 (IC95%: 0,60-0,99) a favor de nivolumab.

En relación con los PROs, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de nivolumab y el grupo placebo en ninguna de las escalas utilizadas (FACT-E, FACT-G, FACT-G7, la escala visual analógica EQ-3D-3L y el sistema descriptivo EQ-5D-3L).

Seguridad²⁴

El análisis de seguridad se realizó incluyendo a todos los pacientes (792) que habían recibido al menos una dosis del medicamento correcto según aleatorización, 532 pacientes en el grupo de nivolumab y 260 en el grupo de tratamiento con placebo (Estudio CheckMate 577, CA209577).

No se permitieron reducciones de dosis con nivolumab. El retraso en la administración de alguna dosis fue mayor en el grupo de nivolumab, y fue por acontecimientos adversos en el 27,8% de los pacientes tratados con nivolumab y en el 23,8% en el grupo de pacientes con placebo. La mediana de duración del tratamiento fue de 10,14 meses para el grupo de nivolumab y de 8,99 meses en el grupo placebo. La mediana de dosis recibidas en el grupo de nivolumab fue de 15 y de 14 en el grupo placebo. Un 61,1%, 54,3% y 4,5% de los pacientes recibieron tratamiento más de 6, 9 y 12 meses respectivamente con nivolumab y un 61,5%, 50% y 4% respectivamente con placebo.

El 95,9% de los pacientes tratados con nivolumab y el 93,5% con placebo, mostraron, al menos, un acontecimiento adverso (AA) de cualquier grado y de cualquier causa. Acontecimientos adversos de grado 3-4 sucedieron en el 34,4% de los pacientes con nivolumab y en el 32,3% con placebo. El 12,8% de los pacientes del grupo de nivolumab y el 7,7% del grupo placebo interrumpieron el régimen de tratamiento respectivo debido a acontecimientos

adversos de cualquier causa. Con respecto a las discontinuaciones por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, según el investigador, hubo un 9,0% en los pacientes del grupo de nivolumab y un 3,1% en los pacientes del grupo placebo.

Las reacciones adversas, de cualquier causa, más frecuentes en los dos grupos fueron diarrea (en el 29,1% de los pacientes que recibieron nivolumab y en el 29,2% de los pacientes que recibieron placebo), fatiga (en el 27,1% y 24,2%, respectivamente), náuseas (en el 22,7% y en 21,2%), tos (18,4% y 18,5%), disfagia en el grupo placebo (16,5%) y vómitos (15% en el grupo de nivolumab y 16,2% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (en $\geq 10\%$ de los pacientes) por grupo de tratamiento se muestran en la tabla 2 del anexo.

Un total de 376 pacientes (70,7%) que recibieron nivolumab y 119 (45,8%) que recibieron placebo tuvieron al menos un acontecimiento adverso de cualquier grado atribuido al tratamiento (nivolumab o placebo) por el investigador. De estos AA, un 13,3% en los pacientes tratados con nivolumab y un 5,8% en los pacientes tratados con placebo fueron AA de grado 3-4. En el grupo de nivolumab los AA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron incremento de amilasa (1,7%), incremento de lipasa (1,3%) y fatiga (1,1%). En el grupo de placebo los AA grado 3-4 relacionados con el tratamiento fueron diarrea, incremento de alanina aminotransferasa e incremento de lipasa (un 0,8% cada uno).

Debido a la falta de madurez de los datos de SG en el momento del análisis primario y a que se trata de un estudio doble ciego no se dispone aún de información acerca de la causa de las muertes. Sin embargo, con la revisión de los AA graves, se observó un AA de grado 5 relacionado con el tratamiento en el grupo de nivolumab, un paro cardíaco. Este AA fue modificado por el investigador con respecto a la causalidad, después del corte de datos, se reclasificó como AA no relacionado con el tratamiento. También se notificó en el grupo de nivolumab, como AA de grado 5, una neumonía por aspiración.

Los AA graves relacionados con el tratamiento se informaron en el 7,5% de los pacientes del brazo de nivolumab y en el 2,7% en el grupo placebo. La neumonitis, fue el AA grave de grado 3-4 relacionado con el tratamiento más frecuente en ambos brazos, 1,1% en el brazo de nivolumab y 0,8% en el brazo placebo.

Los acontecimientos adversos inmunomediados de cualquier grado, que se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron nivolumab fueron: hipotiroidismo/tiroiditis (en un 11,1% de pacientes) rash (7,9%), hipertiroidismo (6,6%) y neumonitis (4,5%). En el grupo placebo los AA inmunomediados de cualquier grado más frecuentes fueron: neumonitis (1,5%), rash (1,5%) hepatitis (1,2%) e hipotiroidismo/tiroiditis (1,2%).

Los resultados del análisis actualizado muestran una seguridad muy similar a la observada en el análisis principal. Se notificó un ligero aumento en el número de pacientes que informaron de algunos eventos adversos relacionados con el tratamiento, esperados con un seguimiento más prolongado, pero no se ha informado de ningún evento adverso relevante.

En general, el perfil de seguridad de nivolumab en adyuvancia sigue siendo similar al que se observa en otras indicaciones, aunque debe tenerse en cuenta la toxicidad a largo plazo que puede presentar este medicamento.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v. 1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que nivolumab es un tratamiento potencialmente curativo para el tratamiento adyuvante del CE o de la UGE en pacientes que tienen enfermedad patológica residual después de QRT neoadyuvante y cirugía donde la ganancia de SLE muestra un HR de 0,69 (IC 96,4% 0,56-0,86, $p=0,0003$) sin datos maduros de SG y sin impacto en la calidad de vida. De acuerdo con la scorecard de ESMO para este fármaco el nivel de beneficio clínico estimado es de categoría A, correspondiente a una consideración de beneficio sustancial en el entorno curativo^{25,26,27}.

Discusión

A pesar de que aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con QRT y cirugía para el CE y de la UGE localizado acabarán desarrollando alguna recurrencia de su enfermedad^{21,22}, en la actualidad no se dispone de terapias efectivas para el tratamiento en adyuvancia que permitan reducir estas recurrencias⁵.

El único medicamento que, hasta la fecha, ha demostrado una mejora significativa en los resultados del tratamiento en adyuvancia del CE y de la UGE ha sido nivolumab tras quimiorradioterapia y cirugía²⁴. El análisis principal previamente especificado del estudio Check-Mate 577 (12 de mayo de 2020) indica que nivolumab en adyuvancia frente a placebo mejora la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con CE y de la UGE que presentan enfermedad patológica residual tras QRT y cirugía, con un HR de 0,69 (IC 96,4%: 0,56-0,86, $p=0,0003$). Los resultados del estudio, con una mediana de seguimiento de 24,4 meses, demuestran un beneficio estadísticamente significativo en términos de SLE, con una mejora de 11,4 meses en el intervalo de SLE, a favor de nivolumab. Los datos de eficacia actualizados de SLE (18 de febrero de 2021) con un mayor tiempo de seguimiento (mediana de seguimiento de 32,2 meses) son consistentes con el análisis principal (HR 0,67, IC 95%: 0,55-0,81).

El beneficio observado en SLE para nivolumab también fue consistente en la mayoría de los subgrupos previamente especificados (en función de la histología del tumor, el estado de los ganglios linfáticos y la expresión de PD-L1 en célula tumoral). Existe una interacción dudosa ($p=0,09$) según la localización del tumor, con posible menor eficacia en pacientes con cáncer de la UGE. La plausibilidad biológica del hallazgo presenta algunas dudas y carece

de consistencia, ya que en el ensayo ATTRACTION-4 de nivolumab más quimioterapia en cáncer avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica, dicha interacción no aparece. Es probable que la aparente diferencia sea fruto de la multiplicidad del análisis, ya que se especificaron 14 análisis de factores diferentes, y por tanto carece de fiabilidad para ser aplicada en la práctica clínica. También existe una posible interacción en el caso de la edad superior a 75 años, con un resultado aparentemente negativo. Sin embargo, los datos en este subgrupo, con sólo 42 pacientes (24 en el grupo de nivolumab y 18 en el grupo de placebo), son muy limitados y no permiten extraer conclusiones.

Los resultados obtenidos en los distintos análisis de sensibilidad son consistentes con los resultados obtenidos en el análisis principal y en el análisis actualizado.

La mejora observada en la SLE de nivolumab frente a placebo a partir del análisis principal planificado está respaldada por los resultados obtenidos en las variables exploratorias, supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) y supervivencia libre de progresión a tratamiento sistémico posterior (SLP2); con una mediana de 28,32 meses de SLMD en el grupo de nivolumab vs. 17,61 en el grupo placebo y un HR de 0,74 (IC95% 0,60-0,92), y una mediana de SLP2 no alcanzada en nivolumab y de 32,07 meses en el grupo placebo, con un HR de 0,77 (IC 95% 0,60-0,99). La consistencia con respecto al análisis primario también se mantiene en los resultados de SLE, SLMD y de SLP2 observados tras el análisis actualizado posterior, en el que el seguimiento se incrementó aproximadamente 8 meses.

El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento sistémico tras recaída, 27% de los pacientes en el momento del análisis primario y 32,1% de los pacientes en el análisis actualizado (28,9% en el grupo de nivolumab y 38,5% en el placebo) con un periodo de seguimiento adicional de 7-8 meses que supone un incremento del 5%, junto con los resultados mostrados de SLP2 y el número de líneas de tratamiento posteriores recibidas, parece indicar que no se espera falta de eficacia con los tratamientos adicionales para los pacientes que han recibido nivolumab como tratamiento adyuvante.

Los resultados en términos de SG son aún inmaduros. Los pocos eventos que han tendido lugar [228 (49,6%) vs. a los ~299 (65%) eventos planificados para el análisis] no permiten establecer de manera estadísticamente significativa si las mejoras obtenidas en SLE se verán reflejadas en SG. Los datos de supervivencia global del segundo análisis intermedio (aproximadamente 368 [80%] eventos planificados de SG) y del análisis final previamente especificado (~ 460 eventos) serán evaluados en cuanto estén disponibles.

En cuanto a la seguridad del fármaco, la tasa de efectos adversos en el grupo de nivolumab es similar a la de placebo (95,9% de pacientes tratados con nivolumab y el 93,5% en el grupo placebo). La toxicidad inmunomediada observada en el estudio es la conocida de nivolumab y consecuentemente manejable conforme a las recomendaciones ya existentes (28). No se han mostrado nuevos efectos adversos ni frecuencias de aparición diferentes a

las conocidas hasta la fecha para el fármaco. La toxicidad de grado 3-4 para nivolumab fue similar a la del grupo placebo, 34% y 32%, respectivamente. El 70,7% de los pacientes que recibieron nivolumab y el 45,8% de los pacientes que recibieron placebo, presentaron al menos un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento, siendo algo más del doble los efectos adversos de grado 3-4 (13,3% vs. 5,8%) y los efectos adversos graves (8% vs. 3%) en el grupo de pacientes tratados con nivolumab. Sin embargo, esta mayor tasa de reacciones adversas observadas en el grupo de nivolumab, no se ha visto reflejada en un deterioro significativo de la calidad de vida, según las escalas utilizadas (FACT-E y la escala analógica visual EQ-5D-3L)^{29,30,31}.

Conclusión

Nivolumab ha demostrado, en un estudio fase 3 aleatorizado y doble ciego, su eficacia en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual después de quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía (17 administraciones del fármaco), mejorando de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en 11,4 meses frente a placebo (mediana de SLE 22,4 meses vs. 11,0 meses, HR 0,69, IC 96,4% 0,56-0,86, $p=0,0003$). Las tasas de SLE, respectivamente para nivolumab y placebo, fueron de 61,8% (IC95% 57,4-65,8) y de 45,5% (IC95% 39,3-51,4) a los 12 meses, y de 48,3% (IC95% 43,7-52,8) y de 36,0% (IC95% 29,9-42,0) a los 24 meses. Los resultados en términos de supervivencia global son aún inmaduros. El perfil de seguridad es similar al conocido para otras indicaciones.

Con estos resultados, nivolumab se posiciona, a fecha de hoy, como una opción adecuada de tratamiento para los pacientes con CE y de la UGE con enfermedad patológica residual tras QRT neoadyuvante y cirugía. Los mayores de 75 años estaban pobremente representados en el estudio pivotal. Aunque la seguridad de nivolumab sea conocida y manejable, se debe tener en cuenta que estamos en un escenario adyuvante en el que no hay alternativa terapéutica, por lo que la seguridad y las preferencias del paciente deben tenerse en cuenta para seleccionar a los candidatos al tratamiento.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Alianza General de Pacientes (AGP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características basales en la población ITT.

Características basales y demográficas en todos los sujetos aleatorizados			
Parámetro	Nivolumab (n = 532)	Placebo (n = 262)	Total (n = 794)
Edad (años)			
Mediana (rango)	62,0 (26 - 82)	61,0 (26 - 86)	62,0 (26 - 86)
<65	333 (62,6)	174 (66,4)	507 (63,9)
≥65	199 (37,4)	88 (33,6)	287 (36,1)
≥65 - < 75	175 (2,9)	70 (26,7)	245 (30,9)
Sexo, n (%)			
Hombres	449 (84,4)	222 (84,7)	671 (84,5)
Mujeres	83 (15,6)	40 (15,3)	123 (15,5)
Raza, n (%)			
Blanca	432 (81,2)	216 (82,4)	648 (81,6)
Asiática	83 (15,6)	34 (13,0)	117 (14,7)
País por localización geográfica, n (%)			
EEUU/Canadá	167 (31,4)	88 (33,6)	255 (32,1)
Europa	202 (38,0)	101 (38,5)	303 (38,2)
Asia	77 (14,5)	29 (11,1)	106 (13,4)
Resto del Mundo (RdM)	86 (16,2)	44 (16,8)	130 (16,4)

Estado funcional ECOG, n (%)			
0	308 (57,9)	156 (59,5)	464 (58,4)
1	224 (42,1)	106 (40,5)	330 (41,6)
Enfermedad al inicio del diagnóstico, n (%)			
CE	320 (60,2)	155 (59,2)	475 (59,8)
CUGE	212 (9,8)	107 (40,8)	319 (40,2)
Estadio de la enfermedad al inicio del diagnóstico, n (%)			
Estadio II	179 (33,6)	99 (37,8)	278 (35,0)
Estadio III	351 (66,0)	163 (62,2)	514 (64,7)
Histología (FRC), n (%)			
Adenocarcinoma	376 (70,7)	187 (71,4)	563 (70,9)
Carcinoma de células escamosas	155 (29,1)	75 (28,6)	230 (29,0)
Clasificación patológica TN al ingreso del estudio (FRC): tumor, n (%)			
YPT0	31 (5,8)	16 (6,1)	47 (5,9)
YPT1	83 (15,6)	33 (12,6)	116 (4,6)
YPT2	119 (22,4)	73 (27,9)	192 (24,2)
YPT3	286 (53,8)	138 (52,7)	424 (53,4)
YPT4	10 (1,9)	2 (0,8)	12 (1,5)
Desconocida	3 (0,6)	0	3 (0,4)
Clasificación patológica TN al ingreso del estudio (FRC): nódulos, n (%)			
YPNO	227 (42,7)	109 (41,6)	336 (42,3)

YPN1	186 (35,0)	87 (33,2)	273 (34,4)
YPN2	94 (17,7)	49 (18,7)	143 (18,0)
YPN3	25 (4,7)	16 (6,1)	41 (5,2)
Desconocida	0	1 (0,4)	1 (0,1)
Expresión basal de PD-L1 en células tumorales, n (%)			
< 1%	374 (70,3)	196 (74,8)	570 (71,8)
≥ 1%	89 (16,7)	40 (15,3)	129 (16,2)
< 5%	403 (75,8)	208 (79,4)	611 (77,0)
≥ 5%	60 (11,3)	28 (10,7)	88 (11,1)
< 10%	416 (8,2)	212 (80,9)	628 (79,1)
≥ 10%	47 (8,8)	24 (9,2)	71 (8,9)
Indeterminada / no evaluable	69 (13,0)	26 (9,9)	95 (12,0)
Indeterminada	2 (0,4)	0	2 (0,3)
No evaluable	67 (2,6)	26 (9,9)	93 (11,7)

Tabla 2. Reacciones adversas más frecuentes (en el $\geq 10\%$ de los pacientes) por grupo de tratamiento. Estudio CheckMate577.

Clasificación de órganos del sistema (n%)	Nivolumab (n = 532)			Placebo (n = 532)		
	Cualquier Grado	Grado 3-4	Grado 5	Cualquier Grado	Grado 3-4	Grado 5
Término preferido (%)	510 (95,9)	183 (34,4)	9 (1,7)	243 (93,5)	84 (32,3)	6 (2,3)
Total de sujetos con un acontecimiento	352 (66,2)	43 (8,1)	0	178 (68,5)	33 (12,7)	0
Trastornos gastrointestinales	155 (29,1)	5 (0,9)	0	76 (29,2)	2 (0,8)	0
Diarrea	121 (22,7)	4 (0,8)	0	55 (21,2)	0	0
Náuseas	80 (15,0)	3 (0,6)	0	42 (16,2)	3 (1,2)	0
Vómitos	69 (13,0)	4 (0,8)	0	43 (16,5)	9 (3,5)	0
Disfagia	62 (11,7)	3 (0,6)	0	37 (14,2)	3 (1,2)	0
Dolor abdominal	61 (11,5)	0	0	32 (12,3)	0	0
Estreñimiento	41 (7,7)	1 (0,2)	0	34 (13,1)	0	0
Enfermedad reflujo gastroesofágico	242 (45,5)	12 (2,3)	0	103 (39,6)	7 (2,7)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	144 (27,1)	7 (1,3)	0	63 (24,2)	3 (1,2)	0
Fatiga	217 (40,8)	23 (4,3)	1 (0,2)	96 (36,9)	8 (3,1)	1 (0,4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	98 (18,4)	1 (0,2)	0	48 (18,5)	1 (0,4)	0

Tos	54 (10,2)	3 (0,6)	0	27 (10,4)	1 (0,4)	0
Disnea	202 (38,0)	8 (1,5)	0	63 (24,2)	1 (0,4)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	68 (12,8)	2 (0,4)	0	16 (6,2)	0	0
Prurito	63 (11,8)	4 (0,8)	0	17 (6,5)	1 (0,4)	0
Erupción	195 (36,7)	42 (7,9)	0	74 (28,5)	11 (4,2)	0
Exploraciones complementarias	69 (13,0)	2 (0,4)	0	23 (8,8)	0	0
Aumento de peso	156 (29,3)	6 (1,1)	0	80 (30,8)	3 (1,2)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	53 (10,0)	1 (0,2)	0	21 (8,1)	0	0
Artralgia	148 (27,8)	23 (4,3)	0	63 (24,2)	9 (3,5)	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	79 (14,8)	5 (0,9)	0	26 (10,0)	2 (0,8)	0
Apetito disminuido	122 (22,9)	14 (2,6)	1 (0,2)	66 (25,4)	2 (0,8)	0
Trastornos del sistema nervioso	41 (7,7)	1 (0,2)	0	29 (11,2)	0	0
Dolor de cabeza	91 (17,1)	3 (0,6)	0	8 (3,1)	1 (0,4)	0
Trastornos endocrinos	56 (10,5)	0	0	4 (1,5)	0	0

MedDRA Versión: 23.0. CTCAE Versión 4.0. Incluye acontecimientos reportados entre la primera dosis y los 30 días posteriores tras la última dosis del tratamiento del estudio.

Fuente: Tabla 8.5-1 del Informe de resultados primerio del estudio CA209577.

Figura 1. Diagrama de Forest del efecto del tratamiento sobre la supervivencia libre de enfermedad en todos los sujetos aleatorizados.

	Nivolumab			Placebo			No estratificado Hazard Ratio (IC del 95%) Nivolumab vs. Placebo
	N	N de eventos (n de sujetos)	mSLE (IC del 95%)	N de eventos (n de sujetos)	mSLE (IC del 95%)		
Enfermedad inicio diagnóstico	278	72 (179)	34,00 (16,95; N.A)	55 (99)	13,93 (9,26; 30,59)		0,72 (0,51; 1,05)
Estadio II							
Estadio III	514	169 (351)	19,35 (14,13; 29,32)	100 (163)	8,51 (6,57; 12,55)		0,68 (0,53; 0,88)
No reportada	2	0 (2)	<u>N.A</u>	0 (0)			<u>N.A</u>
Histología (FRC)	563	176 (376)	19,35 (15,93; 29,37)	107 (187)	11,10 (8,25; 16,79)		0,75 (0,59; 0,96)
Adenocarcinoma							
Carcinoma de células escamosas:							
Otra	1	0 (1)	<u>N.A</u>	0 (0)			<u>N.A</u>
Grado de histología (FRC)	438	125 (302)	29,37 (21,42; N.A)	77 (136)	13,93 (8,31; 26,25)		0,68 (0,51; 0,91)
G1/G2							
G3/G4	253	89 (165)	14,13 (9,76; 19,61)	57 (88)	9,17 (5,55; 9,26)		0,73 (0,52; 1,02)
GX	101	27 (65)	N.A (13,40; N.A)	21 (36)	11,10 (6,80; N.A)		0,65 (0,37; 1,16)
No reportada	2	0 (0)		0 (2)	<u>N.A</u>		<u>N.A</u>
Estado patológico nódulo linfático (FRC)	226	75 (227)	N.A (29,37; N.A)	48 (109)	27,04 (15,21; N.A)		0,74 (0,51; 1,06)
ypN0							
≥ypN1	457	166 (305)	14,75 (10,94; 19,35)	106 (152)	7,59 (5,55; 9,26)		0,67 (0,53; 0,86)
Desconocido	1	0 (0)		1 (1)	11,47 (N.A; N.A)		<u>N.A</u>
Estado patológico tumor (FRC)	47	11 (31)	34,00 (10,68; N.A)	11 (16)	5,19 (2,76; N.A)		0,35 (0,15; 0,82)
ypT0							
≥ypT1/ypT2	308	85 (202)	28,32 (16,66; N.A)	68 (106)	9,26 (8,15; 13,83)		0,60 (0,44; 0,83)
≥ypT3/ypT4	436	142 (296)	18,89 (14,13; 29,37)	76 (140)	14,13 (8,38; 27,04)		0,84 (0,64; 1,11)
Desconocida	3	3 (3)	5,36 (0,95; 16,49)	0 (0)			<u>N.A</u>
Tiempo desde inicio QRT neoady. para RC < 6 semanas	1	1 (1)	10,68 (N.A; N.A)	0 (0)			<u>N.A</u>
≥ 6 semanas	786	240 (256)	22,21 (16,49; 34,00)	154 (260)	11,04 (8,34; 14,32)		0,71 (0,58; 0,87)
No reportada	7	0 (5)	<u>N.A</u>	1 (2)	N.A (5,55; N.A)		<u>N.A</u>

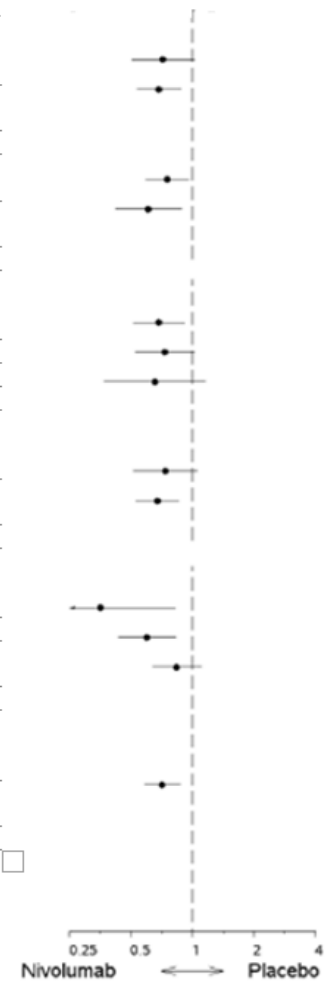


Figura 1. Diagrama de Forest del efecto del tratamiento sobre la supervivencia libre de enfermedad en todos los sujetos aleatorizados.

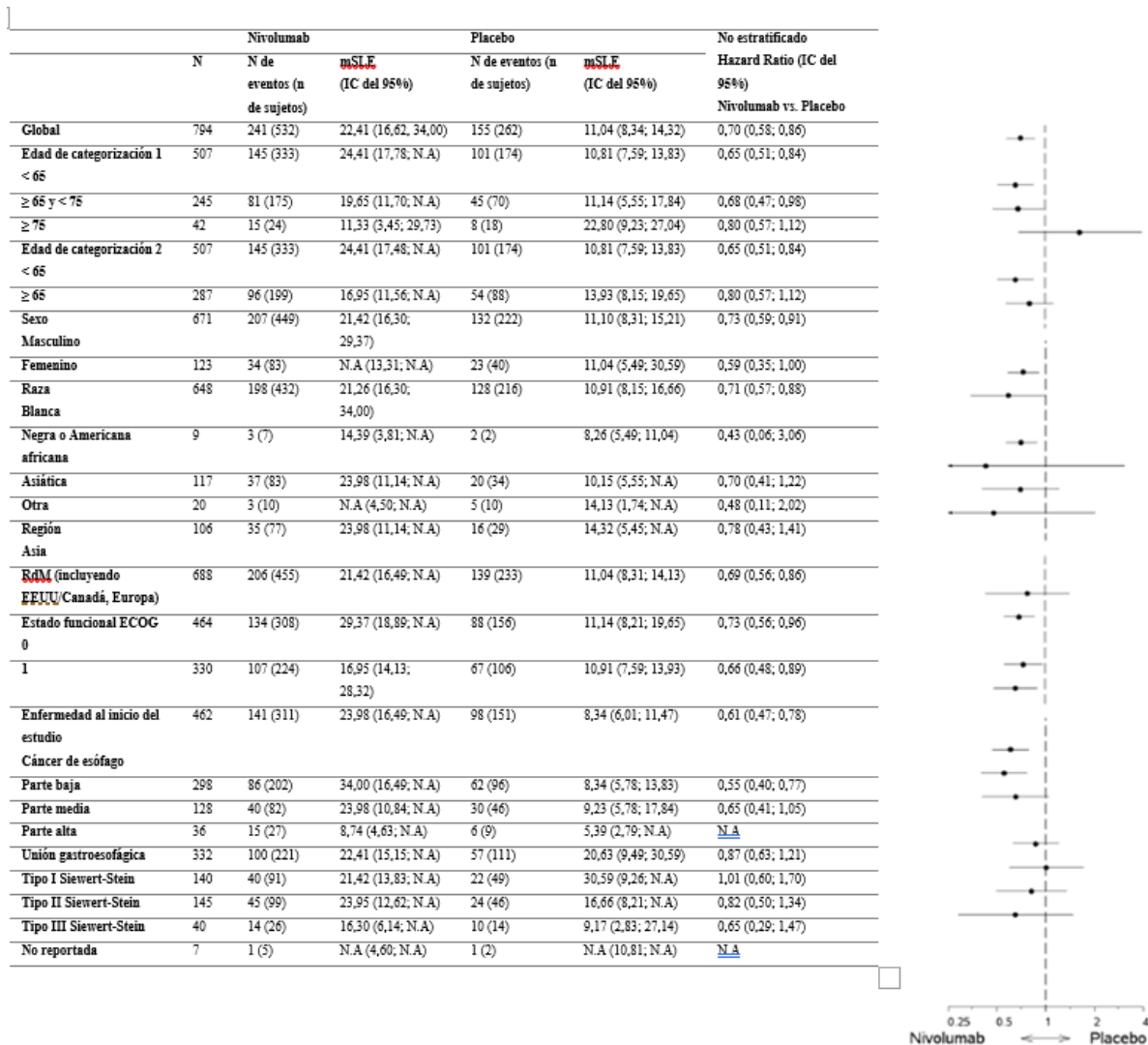
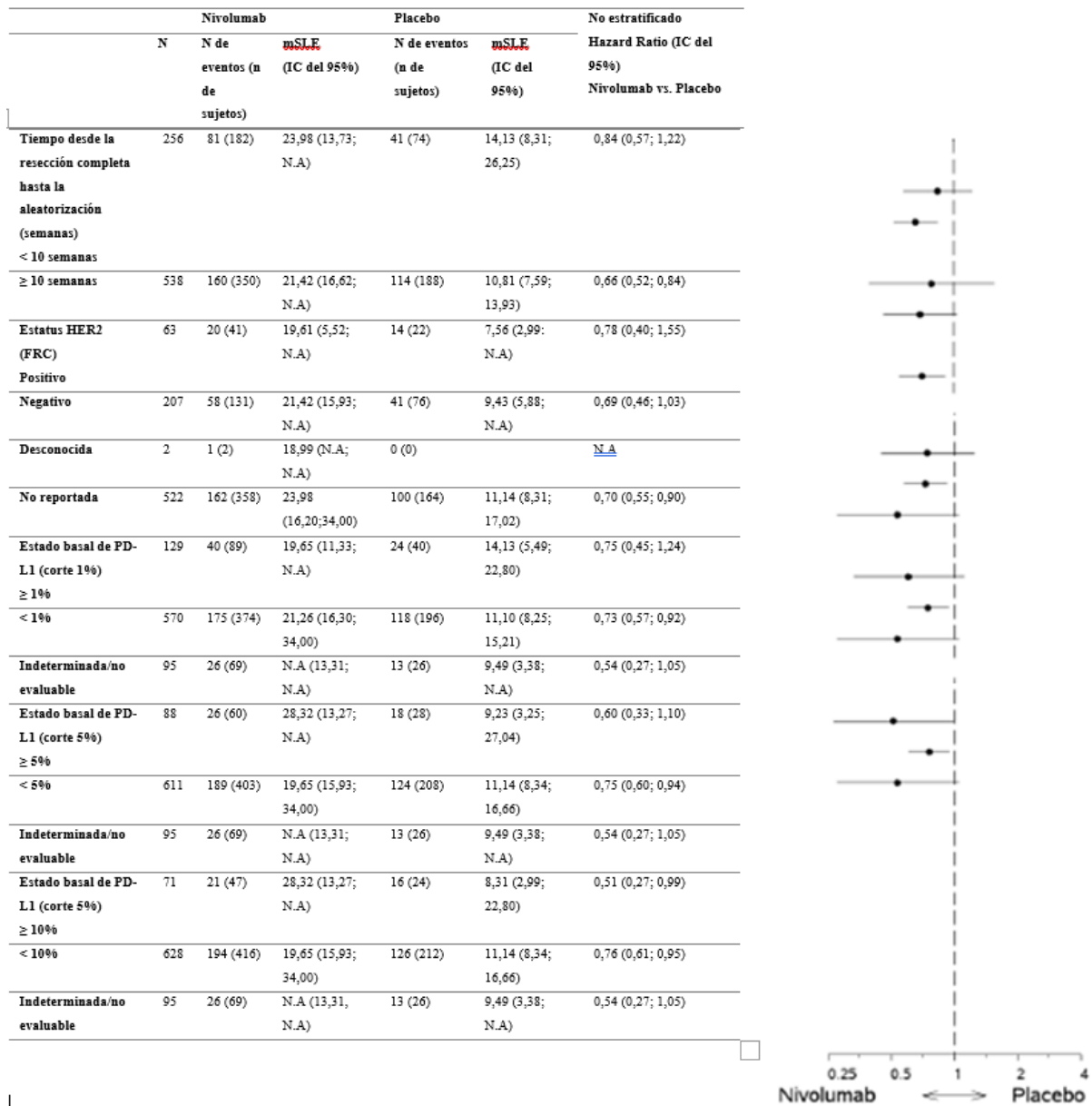


Figura 1. Diagrama de Forest del efecto del tratamiento sobre la supervivencia libre de enfermedad en todos los sujetos aleatorizados.



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; FRC = formulario de reporte de casos; QRT = quimiorradioterapia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER-2 = receptor del factor de crecimiento humano epidermoide 2; LAB = valor de laboratorio; mSLE = mediana de la supervivencia libre de evento por tiempo del investigador (meses); N.A = no disponible; R.M = resto del mundo; E.U = Estados Unidos

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer (WHO). GLOBOCAN 2020 Graph production Globan Cancer Observatory (<https://gco.iarc.fr/>) © International Agency for Research on Cancer 2022
2. International Agency for Research on Cancer (WHO). Oesophagus, Globocan 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
4. Encinas de la Iglesia J, Corral de la Callea MA, Fernández Pérez GC, Ruano Pérez R, Álvarez Delgado A. Cáncer de esófago: particularidades anatómicas, estadificación y técnicas de imagen. Radiología. 2016; 58(5):352-365.
5. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannova R, Arnold D. Oesophageal cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27: suppl 5): v50-57.
6. Gibson MK. Epidemiology, Pathobiology, and Clinical Manifestations of Esophageal Cancer. Uptodate 2019.
7. Winjnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are on clinical entity. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. Br J Surg. 1999;86 (4): 529-535.doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01082.x
8. Cáncer de Esófago. American Cancer Society. Información disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-esofago/acerca/que-es-cancer-de-esofago.html>
9. P. Fox M, van Berkel V. Management of gastroesophageal junction tumors. Surg Clin North Am., 92 (2012), 1199-1212.
10. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Vesion 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Jul 1; 17(7): 855-833.doi: 10.6004/juccn.2019.0033. PMID:31319389.
11. Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. Gastroenterology 2018 Jan; 154 (2): 390-405.doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.046. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28780073.
12. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? Cancer epidemiology. 2016; 41: 88-95. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782116300042>
13. Gallego Plazas, J. Cáncer de esófago. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).2020. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/esofago>
14. Lagergren J, sMYTH e, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. The Lancet, 2017; 390 (10110): 2383-2396.
15. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. N Engl J Med 2014; 371: 2499–2509.
16. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. Gut 2014; 63: 220–229.
17. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and prevalence Worldwide in 2012 <http://globocan.iarc.fr>
18. Yan L, Nakamura T, Casadei-Gardini A, Bruixola G, Huang YL, Hu ZD. Long-term and short-term pronostic value of the prognostic nutritional index in cáncer: a narrative review. Ann Transl Med. 2021 Nov;9(21): 1630.doi: 10.21037/atm-4528. PMID:34926674; PMCID: PMC8640913.
19. Cancer Facts &Figures 2021. American Cancer Society (ACS). Enero 2021.
20. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, 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 randomized, phase 2/3 trial. Lancet 2019; 393: 1948-1957.

21. van Hagen P, Hulshof M, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084.
22. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJB, et al. Patterns of Recurrence After Surgery Alone Versus Preoperative Chemoradiotherapy and Surgery in the CROSS Trials. *J Clin Oncol* 2014; 32: 385-391.
23. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf. (Acceso febrero 2022)
24. European Public Assessment Report of Opdivo® (nivolumab). Procedure N°: EMEA/H/C/003985/0095. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf
25. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale V1.1 Evaluation Form 1 Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/117385/2059134/1/ESMO-MCBS-Version-1-1-Evaluation-Form-1.pdf>
26. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski E, de Vries EGE, Piccart MJ. A standardized, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)
27. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017; 28(10):2340-2366.
28. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl.4): iv119-iv142.
29. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal K, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1191-1203.
30. van Cutsem E, Singh P, Cleary JM, et al. CheckMate 577: Health-related quality of life in a randomized, double-blind phase 3 study of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment in patients with resected esophageal cancer or gastroesophageal junction cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl.3): 167.
31. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal K, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Expanded Efficacy and Safety Analysis from CheckMate 577. *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl.15): 4003.