

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-157/V1/01092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab o quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino en carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico en primera línea

Fecha de publicación: 01 de septiembre de 2023

Introducción

El cáncer de esófago (CE) según estimaciones de GLOBOCAN 2021, se sitúa en noveno lugar mundial respecto a incidencia (excluyendo los tumores de piel no melanomas), representa el 3,1% de todos los tumores, y fue la sexta causa principal de muerte por cáncer en 2020¹. En España el CE es el quinto tumor más frecuente del aparato digestivo (por detrás del cáncer colorrectal, gástrico, hepático y pancreático), la incidencia estimada para 2022 es de 2.249 casos (1.861 en varones y 388 en mujeres)². En 2020 se notificaron 1.823 muertes por CE (1.461 varones y 362 mujeres)². Su incidencia presenta grandes variaciones geográficas, siendo las áreas con prevalencia más elevadas el sudeste de África, Irán, India y China (78% se produce en Asia comparado con el 9% de Europa) con unas tasas de incidencia de hasta 20-30 casos/100.000 habitantes. Es más frecuente en hombres (70%)³. La tasa estandarizada por edad por 100.000 en 2020 entre hombres y mujeres fue de 9,3 y 3,6, respectivamente⁴. Se presenta entre los 55-70 años siendo poco frecuente por debajo de los 40 años⁵.

Los dos subtipos histológicos principales del CE son el carcinoma de células escamosas (84% de los casos nuevos) y el adenocarcinoma (ADC) (15%)³ que se diferencian por su patología, localización del tumor y pronóstico⁶. La mayoría de los carcinomas de células escamosas de esófago (CCEE) se localizan en el tercio medio, mientras que el ADC es más frecuente en el tercio distal del esófago⁷. El CCEE es el más frecuente, en especial en los países orientales, en Europa del Este y Asia⁸ y representa aproximadamente el 60% de todos los casos de CE diagnosticados en Europa.

Aproximadamente entre un 35-40% de los pacientes presenta enfermedad metastásica al diagnóstico^{9,10} y hasta un 72% recaen tras la resección del tumor. A pesar de los recientes avances en su diagnóstico y tratamiento, el pronóstico sigue siendo pobre, con una supervivencia a 5 años del 10 al 20% en la mayoría de los países¹. En los estadios localizados la supervivencia es del 47% y del 5% en estadios IV¹¹.

Los principales factores de riesgo de CCEE son el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol¹², a diferencia del ADC que ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con reflujo gastroesofágico crónico y en personas obesas³. La obesidad y el tabaquismo están implicados en el 65-70% de los casos^{9,10}. El CCEE y el ADC derivan de células diferentes del epitelio esofágico, y representan dos entidades tumorales claramente distintas, con notorias diferencias descritas tanto a nivel epidemiológico como a nivel histológico y molecular¹³.

Se consideran factores pronósticos del CCEE, más allá de la clasificación por estadios según el sistema TNM y las características histológicas de la enfermedad, el grado de diferenciación, así como la localización del tumor primario, el estado nutricional, el estado funcional del paciente y las comorbilidades⁵.

El objetivo del tratamiento del CCEE en estadio avanzado y metastásico es el alivio de los síntomas, la mejora de la calidad de vida y prolongar la supervivencia. El tratamiento farmacológico deberá de ir acompañado de soporte nutricional, control analgésico, mantener la función de deglución, prevención de la hemorragia, apoyo psicológico y psicosocial, así como todas aquellas circunstancias que puedan impactar en la calidad de vida del paciente^{6,14}.

Las opciones de tratamiento dependen de la situación clínica, el estado funcional y las comorbilidades del paciente, la histología y estadio TNM, así como ubicación del tumor y la tolerancia al tratamiento prevista para el paciente⁶. En primera línea de CE localmente avanzado irresecable o metastásico la quimioterapia ofrece un beneficio modesto⁶. Pembrolizumab en combinación con quimioterapia también ha sido recientemente aprobado por la Comisión Europea para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS ≥ 10 . Previa a la autorización de la inmunoterapia, las guías recomendaban como tratamiento sistémico en primera línea la quimioterapia (QT) basada en platino (cisplatino u oxaliplatino) en combinación con una fluoropirimidina (5-fluorouracilo [5FU] o capecitabina)^{3,6,8}, la monoterapia con taxanos (docetaxel o paclitaxel) en casos seleccionados o el mejor tratamiento de soporte (BSC, best supportive care, por sus siglas en inglés), y tratamientos localizados, como radioterapia (incluida radiación externa o braquiterapia), o terapias endoscópicas, como stents, y cirugía paliativa para el tratamiento sintomático de la obstrucción y la disfagia⁶. Aproximadamente un 60% de los pacientes que progresan a un primer tratamiento van a ser candidatos a una segunda línea de tratamiento⁵.

Nivolumab (Opdivo®)

Nivolumab en combinación con ipilimumab y nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino han sido autorizados en primera línea de tratamiento de pacientes adultos con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (Hu-MAb) 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 está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2 (15).

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige a CTLA-4. La inhibición de CTLA-4 puede inducir respuestas de células T de novo y reclutar células T nuevas/adicionales al tumor (16).

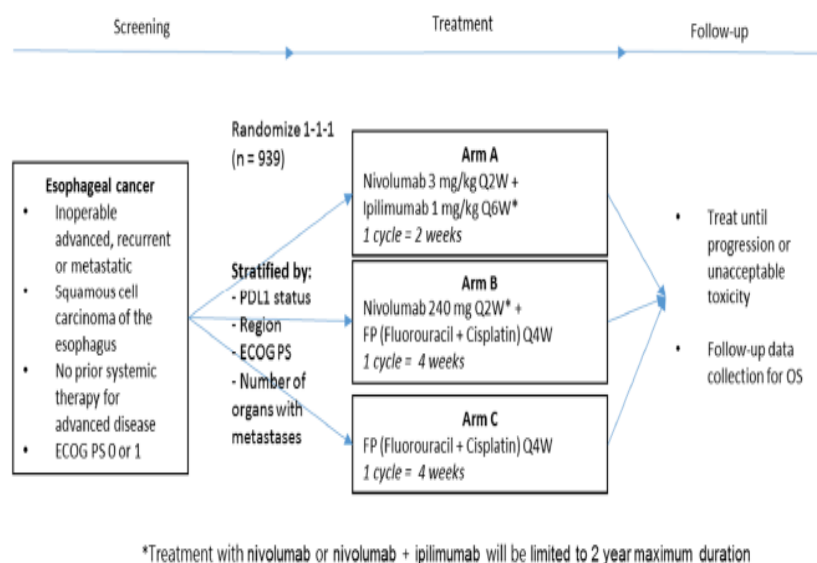
Eficacia

La eficacia y seguridad de nivolumab en combinación ipilimumab (nivo+ipi) y de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino (nivo+QT) como primera línea de tratamiento de pacientes adultos con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico, se evaluaron en el ensayo clínico de fase III CA209648 (CheckMate-648) multicéntrico aleatorizado y abierto, con control activo (quimioterapia). La inclusión de los pacientes en el estudio comenzó el 29 de junio de 2017 y finalizó el 22 de noviembre de 2019. El estudio está en curso. En la figura 1 se muestra el diseño del estudio.

El ensayo incluyó pacientes adultos (≥ 18 años) con carcinoma de células escamosas o adenocarcinomas (diferenciación escamosa predominante) confirmado histológicamente, no tratado previamente, irresecable avanzado, recurrente o metastásico (según AJCC 7ª edición) no candidatos a quimiorradioterapia y/o cirugía. Se permitió la quimioterapia, radioterapia o quimiorradioterapia previa neoadyuvante, adyuvante o definitiva para el CCEE si se había administrado como parte de un régimen de tratamiento con intención curativa antes del reclutamiento. Se requería un período mínimo de 24 semanas sin recurrencia después de finalizar la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante o las terapias multimodales para la enfermedad localmente avanzada. Los pacientes tenían al menos una lesión medible según los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST v1.1

y estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. Para ser aleatorizados, debían tener resultados evaluables por inmunohistoquímica (IHC) de PD-L1 en células tumorales ($\geq 1\%$, $< 1\%$ o indeterminada) realizada por un laboratorio central. La expresión de PD-L1 en las células tumorales se determinó utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Se excluyeron del estudio los pacientes que tenían un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas/sintomáticas, enfermedad autoinmune activa o condición médica que requiriese tratamiento con inmunosupresores o corticosteroides sistémicos y pacientes con alto riesgo de sangrado o fístulas, así como pacientes con una invasión aparente del tumor en los órganos adyacentes al esófago (p. ej., aorta o tracto respiratorio). También fueron excluidos del estudio pacientes con VIH o antecedentes y pacientes con neoplasias malignas que precisaron tratamiento en los 3 años anteriores, excepto cáncer de piel de células basales o de células escamosas, cáncer de vejiga superficial o carcinoma in situ de próstata, cuello uterino o mama. No se permitió el tratamiento previo con anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4 u otros anticuerpos o fármacos dirigidos específicamente a la co-estimulación del sistema inmunitario.

Figura 1. Diseño del estudio CA209648 (CheckMate-648) (17, 18)



Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamientos (A, B y C):

- Grupo A (nivo+ipi): nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas por vía intravenosa (IV) + ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas IV.
- Grupo B (nivo+QT): nivolumab 240 mg cada 2 semanas IV (días 1 y 15) + fluorouracilo 800 mg/m²/día IV durante 5 días (días 1 a 5) + cisplatino 80 mg/m² IV el día 1 de un ciclo de 4 semanas.

- Grupo C (QT): fluorouracilo 800 mg/m²/día IV durante 5 días (días 1 a 5) + cisplatino 80 mg/m² IV el día 1 de un ciclo de 4 semanas.

Se permitió una perfusión continua de 4 días de 1000 mg/m² de fluorouracilo como alternativa a una perfusión continua de 5 días para sujetos en Corea y Taiwán. La dosis total de fluorouracilo por ciclo se mantuvo en 4000 mg/m².

El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, evaluada por el investigador de acuerdo a los criterios RECIST v1.1 (a menos que se permitiera el tratamiento más allá de la progresión) o hasta toxicidad inaceptable o hasta 24 meses.

No se permitió aumento o reducción de dosis de nivolumab e ipilimumab. Las dosis de nivolumab y/o ipilimumab podían interrumpirse, retrasarse o suspenderse según la tolerancia al tratamiento.

A los pacientes del brazo nivo+ipi que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar con nivolumab como agente único. Si un paciente cumplía con los criterios para la suspensión de nivolumab, pero no de ipilimumab, se suspendía tanto nivolumab como ipilimumab.

A los pacientes en el brazo nivo+QT en los que se suspendió el tratamiento con fluorouracilo y/o cisplatino, se les permitió continuar con los otros componentes del régimen de tratamiento. Las dosis de fluorouracilo y/o cisplatino podía interrumpirse, retrasarse, reducirse o suspenderse según la tolerancia al tratamiento. La QT (fluorouracilo+cisplatino) se administró hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión inicial en los grupos de nivo+ipi (grupo A) o nivo+QT (grupo B) si a criterio del investigador el paciente obtenía beneficio clínico y toleraba el tratamiento.

Las evaluaciones tumorales según RECIST v1.1 se realizaron cada 6 semanas hasta la semana 48 y, a partir de entonces, cada 12 semanas o hasta la suspensión del estudio, lo que ocurriera primero.

La aleatorización se estratificó por la expresión de PD-L1 en las células tumorales ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ o indeterminado), región geográfica (Asia oriental [Japón, Corea, Taiwán] vs. resto de Asia [China, Hong Kong, Singapur] vs. resto del mundo [RdM]), estado funcional ECOG (0 vs. 1) y número de órganos con metástasis (≤ 1 vs. ≥ 2).

Las variables co-primarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité de revisión independiente enmascarado (RCIE), en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Las variables secundarias según un análisis jerarquizado preespecificado fueron la SG, la SLP (evaluada por RCIE) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por RCIE en todos los pacientes aleatorizados y la TRO evaluada por RCIE en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el

tumor. La TRO se definió como el porcentaje de pacientes cuya mejor respuesta global era una respuesta completa confirmada (RC) o una respuesta parcial (RP) según criterios RECIST 1.1. Las variables exploratorias fueron la SLP y TRO evaluadas por el investigador en pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor y en todos los pacientes aleatorizados, la duración de la respuesta (DR) evaluada por RCIE y por el investigador, definida como el tiempo entre la primera respuesta confirmada (RC o RP) y progresión documentada, o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Otras variables exploratorias fueron el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión documentada de la enfermedad por el investigador o el inicio del tratamiento de segunda línea o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero (SLP2/TSST) en pacientes con expresión de PD-L1 y en todos los sujetos aleatorizados y los resultados informados por los pacientes (PRO) relacionados con la calidad de vida (CdV), con los cuestionarios EQ5D-3L y EQ-5D-VAS y FACT-E (cuestionario de CdV específico para pacientes con cáncer de esófago).

No se han presentado estudios de dosis-respuesta. La dosis de nivolumab, de ipilimumab y de la quimioterapia (fluorouracilo y cisplatino) se basó en los resultados de estudio previos.

Se aleatorizaron un total de 970 pacientes, 325 en el brazo de nivo+ipi, 321 en el brazo de nivo+QT y 324 en el brazo de QT, de los que 322 (99,1%), 321 (100%) y 322 (99,4%) tenían expresión cuantificable de PD-L1 en células tumorales, respectivamente. De los 970 pacientes aleatorizados, 473 tenían expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, 158 (48,6%) en el brazo de nivo+ipi, 158 (49,2%) en el brazo de nivo+QT y 157 (48,5%) en el brazo de QT. Cinco (0,5%) pacientes con expresión de PD-L1 indeterminada se consideraron como PD-L1 $< 1\%$ para la estratificación (3 (0,9%) en el grupo de nivo+ipi y 2 (0,6%) en el grupo de QT).

De los 970 pacientes, 936 recibieron el tratamiento del estudio, 322 (99,1%) en el grupo de nivo+ipi, 310 (96,6%) en el de nivo+QT y 304 (93,8%) en el de QT.

Las características basales, en general, estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. En toda la población aleatorizada, la mediana de edad fue de 64 años (rango: 26 a 90 años), el 46,6% tenía ≥ 65 años y el 8,7% ≥ 75 años. El 82,2% eran hombres, el 70,6% eran asiáticos y el 25,6% eran de raza blanca. El 56,9% eran del Este asiático vs. 13,2% del resto de Asia vs. 29,9% resto del mundo. El estado funcional basal ECOG fue 0 (46,9%) o 1 (53,1%). Un 80,2% eran fumadores o ex-fumadores y el 77,9% con consumo o ex-ingesta de alcohol. El 98% de los pacientes presentaban histología de células escamosas, el 35,7% tenían enfermedad en estadio I-III, 63,9% enfermedad en estadio IV y en el 28,4% enfermedad recurrente (locorregional o a distancia), 13,1% enfermedad avanzada irrecesable y el 58,5% enfermedad metastásica de nuevo diagnóstico. El 48,8% de los pacientes presentaban expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y el 50,7% PD-L1 $< 1\%$, 0,5% PD-L1 indeterminada.

En pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, la mediana de edad fue de 63 años (rango: 26-85), el 8,2% tenía ≥ 75 años, el 81,8% eran hombres, el 73,1% eran asiáticos

y el 23,3% eran de raza blanca. Los pacientes tenían confirmación histológica de carcinoma de células escamosas (98,9%) o carcinoma de células adenoescamosas (1,1%) de esófago. El estado funcional basal ECOG fue 0 (45,2%) o 1 (54,8%) (15).

Del total de pacientes aleatorizados, 226 (23,3%) recibieron agentes antineoplásicos previamente (neoadyuvante, adyuvante o quimioterapia/radioterapia/quimioradioterapia definitiva). En el grupo de nivo+ipi el 17,8% y el 14,5%, recibieron cisplatino y fluorouracilo previo, respectivamente, en el grupo de nivo+QT el 15,3% y 16,8% y en el grupo de QT, el 15,4% y 15,4%, respectivamente. Ningún paciente recibió inmunoterapia antes de la aleatorización. La cirugía previa relacionada con el cáncer o la radioterapia se realizó en el 29,7% y el 19,9%, respectivamente. Respecto al tratamiento posterior, hubo un mayor número de pacientes en el brazo de QT (62,7%) en comparación con los brazos de nivo+ipi (51,7%) y nivo+QT (50,8%) que iniciaron un tratamiento posterior. Un 46,5%, 46,4% y 55,9% de los pacientes del grupo de nivo+ipi, nivo+QT y QT, respectivamente, recibieron tratamiento antineoplásico sistémico posterior y un 4,3%, 5,0% y 15,7%, recibieron inmunoterapia posterior anti-PD-L1.

Los resultados iniciales de eficacia se basaron en los datos del corte de datos clínico del 18 de enero de 2021 y bloqueo de la base de datos clínica del 1 de marzo de 2021. Posteriormente se actualizaron los resultados el 4 de octubre de 2021.

Nivolumab en combinación con ipilimumab vs. quimioterapia (15-17, 19, 20)

Del total de pacientes aleatorizados (N=649), 322/325 (99,1%) en el grupo de nivo+ipi y 304/324 (93,8%) en el grupo de QT respectivamente, recibieron el tratamiento del estudio. Al final del periodo de tratamiento, un 93,5% y 98,7% de los pacientes del grupo nivo+ipi y QT respectivamente había suspendido el tratamiento, el 54,0% vs. 63,5% había suspendido el tratamiento por progresión de la enfermedad, el 18,3% vs. 13,2% por toxicidad y el 1,6% vs. 1,3% por fallecimiento, respectivamente. El 71,1% vs. 79,9% de los pacientes del grupo nivo+ipi y QT respectivamente no continuaban en el estudio, siendo la muerte el principal motivo (64,0% vs. 71,1%).

En el análisis primario preespecificado, con un seguimiento mínimo de 13,1 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG (co-variable primaria) en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, sin embargo, los resultados de SLP por RCIE (co-variable primaria) no cumplieron los criterios de significación estadística.

En un análisis descriptivo actualizado con un seguimiento mínimo de 20 meses, las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario.

Los principales resultados de eficacia se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia de nivolumab en combinación con ipilimumab vs. quimioterapia en pacientes con PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Ensayo CheckMate 648 (CA209648). Fecha bloqueo de la base de datos de 1-marzo-2021 y 4-octubre-2021.

Bloqueo base datos	1-marzo-2021 (seguimiento mínimo 13,1 meses)		4-octubre-2021 (seguimiento mínimo 20 meses)	
	Nivo + Ipi (n = 158)	QT ^a (n = 157)	Nivo + Ipi (n = 158)	QT ^a (n = 157)
Pacientes PD-L1 $\geq 1\%$				
Variables principales				
Supervivencia global (SG)				
Eventos, n (%)	106 (67,1%)	121 (77,1%)	119 (75,3)	130 (82,8)
Mediana SG (meses) ^d (IC 95%)	13,70 (11,24, 17,02)	9,07	13,70 (11,24, 17,02)	9,07
Hazard ratio (IC 98,6%) ^b	0,64 (0,49, 0,84)		0,63 (0,49, 0,82)	
Valor-p ^c	13,70		0,0010 -	
Tasa SG 6 meses ^d (IC 95%)	74,4% (66,8, 80,6)	72,8% (64,8, 79,3)	74,4 (66,8, 80,6)	73,2 (65,3, 79,6)
Tasa SG 12 meses ^d (IC 95%)	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)	57,11 (48,97, 64,44)	37,26 (29,45, 45,06)
Tasa SG 18 meses ^d (IC 95%)	---	---	40,92 (33,15, 48,52)	21,09 (14,85, 28,08)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^e por RCIE				
Eventos, n (%)	123 (77,8%)	100 (63,7%)	128 (81,0)	101 (64,3)
Mediana SG (meses) ^d (IC 95%)	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,8, 5,82)
Hazard ratio (IC 98,6%) ^b	1,02 (0,73, 1,43)		1,02 (0,77, 1,34)	

Valor-p^c	0,8958		---	
Tasa SG 6 meses^d (IC 95%)	34,8% (27,3, 42,5)	39% (30,1, 47,9)	34,8% (27,3, 42,5)	39,6% (30,6, 48,4)
Tasa SG 12 meses^d (IC 95%)	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)	26,45 (19,50, 33,88)	10,30 (4,64, 18,59)
Tasa SG 18 meses^d (IC 95%)	---	---	17,56 (11,67, 24,45)	2,75 (0,27, 11,28)
Variables secundarias				
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^e por RCIE				
TRO, n (%) (IC 95%)	56 (35,4) (28,0, 43,4)	31 (19,7) (13,8, 26,8)	56 (35,4) (28,0, 43,4)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Respuestas completas (RC), n (%)	28 (17,7)	8 (5,1)	27 (17,1)	8 (5,1)
Respuestas parciales (RP), n (%)	28 (17,7)	23 (14,6)	29 (18,4)	23 (14,6)
Variables exploratorias				
Duración de la respuesta (DR)^e por RCIE				
Eventos, n/ pacientes con respuesta, n (%)	31/56 (55,4)	17/31 (54,8)	---	---
Mediana DR (meses)^d (IC 95%)	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)	12,65 (7,10, 18,63)	5,68 (4,40, 8,67)
Rango	1,4+, 34,5+	1,4+, 31,8+	1,4+, 35,8+	1,4+, 40,1+
Supervivencia libre de progresión por el investigador (SLP-INV)				
Eventos, n (%)	127 (80,4)	122 (77,7)	---	---
Mediana (meses)^d (IC 95%)	4,01 (2,66, 5,42)	4,21 (3,06, 5,39)	---	---

Hazard ratio (IC 98,6%)^b	0,83 (0,64, 1,07)		---	---
Tasa SLPi 12 meses^d (IC 95%)	26,25 (19,48, 33,50)	6,24 (2,65, 11,98)	---	---
SLP2/TSST por investigador				
Eventos, n (%)	115 (72,8)	131 (83,4)	---	---
Mediana SLP2 (meses)^d (IC 95%)	9,86 (8,48, 12,16)	7,06 (6,54, 7,82)	---	---
Hazard ratio (IC 98,6%)^b	0,59 (0,45, 0,76)		---	---
Tasa SLP2/TSST 12 meses^d (IC 95%)	44,9% (37,0, 52,5)	23,8% (17,2, 31,0),	---	---

a Fluorouracilo y cisplatino

b Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

c Basado en una prueba de rango logarítmico bilateral estratificada.

d Basado en estimación de Kaplan-Meier.

e Por evaluación de CRIE (BICR).

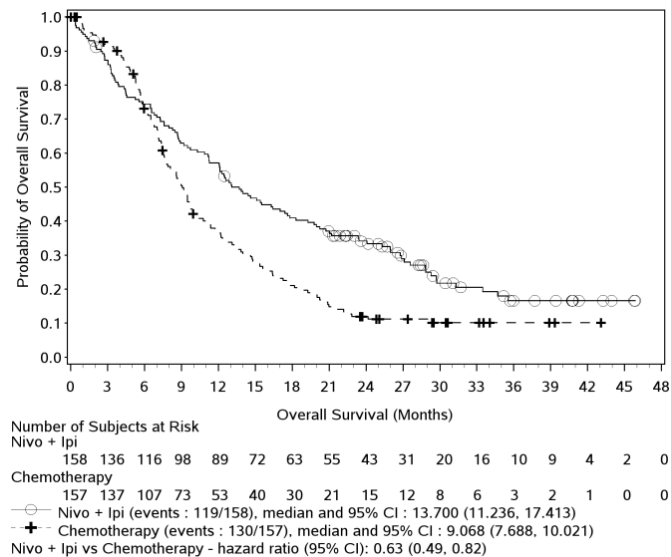
RCIE = revisión central independiente enmascarada; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; nivo+ipi = nivolumab en combinación con ipilimumab; QT = quimioterapia; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TRO = Tasa de respuesta global; RC = respuestas completas; RP = respuestas parciales; SLP2/TSST = tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión documentada de la enfermedad por el investigador o el inicio del tratamiento de segunda línea o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

Los análisis de sensibilidad estuvieron en general en línea con el análisis principal.

Los resultados de la HR para la SLP por RCIE teniendo en cuenta la evaluación durante o después de la terapia posterior (es decir, incluidas las evaluaciones de eventos y enfermedades que ocurrieron durante o después del tratamiento antineoplásico posterior) fue de 0,85 (IC 98,5%: 0,63, 1,15).

Las curvas de Kaplan-Meier para la SG con un seguimiento mínimo de 20 meses se muestran en la Figura 2.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de SG de nivolumab en combinación con ipilimumab vs. quimioterapia en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Ensayo CheckMate 648 (CA209648) (4-octubre-2021).



Muertes tempranas

Los análisis realizados se basan en los resultados del corte de datos de del 01-mar-2021 en todos los pacientes aleatorizados en los brazos de nivo+ipi y quimioterapia del estudio pivotal.

Las curvas de Kaplan-Meier de SG en población PD-L1 $\geq 1\%$ mostraron un cruce temprano de las curvas entre los grupos de tratamiento nivo+ipi y QT aproximadamente a los 6,5 meses, que sugiere una supervivencia inicial más alta en el brazo de QT en comparación con el brazo de nivo+ipi. Se realizaron análisis post-hoc exploratorios para evaluar los riesgos potenciales de muerte prematura para nivo+ipi frente a quimioterapia y tratar de definir las características demográficas y de la enfermedad basales de los pacientes para quienes la combinación nivo+ipi puede no proporcionar un beneficio debido al aumento inicial en el riesgo de muerte prematura. Se observó una HR más alta para el brazo de nivo+ipi frente al brazo de quimioterapia hasta los 4 meses (HR entre 0 y 2 meses: 2,02, IC 95%: 1,07-3,82; HR entre 2-3 meses: 1,36, IC 95%: 0,64-2,88; y HR entre 3-4 meses: 1,96, IC 95%: 0,94-4,09) y HR < 1 a partir del mes 4. El primer momento en el que se cruzaron las curvas fue a los 4,05 meses. De acuerdo con estos resultados, se definió muerte temprana aquella que se produjo en los 4,05 meses después de la aleatorización. Se informaron muertes tempranas para 66/325 (20,3%) y 38/324 (11,7%) pacientes en los brazos de nivo+ipi y quimioterapia, respectivamente. La principal causa de muerte temprana fue por el cáncer de esófago (68,2% vs. 78,9% en los grupos de nivo+ipi y QT, respectivamente), mientras que el 6,1% y 10,5%, respectivamente lo fue por toxicidad del tratamiento del estudio.

Para evaluar cualquier efecto asociado con el cruce de las curvas de SG, se realizó un análisis post-hoc en el que se evaluó la diferencia de los tratamientos sobre la SG, usando un modelo de regresión logística multivariante. El modelo final identificó los siguientes factores de mal pronóstico en interacción con el tratamiento ($p < 0,15$): los pacientes con metástasis hepáticas ($p < 0,001$), consumo de alcohol nunca/desconocido ($p = 0,078$) y peso < 60 Kg ($p = 0,123$) presentaban mayor riesgo de muerte temprana si habían sido tratados con nivo+ipi. No se identificó como factor de riesgo de muerte temprana la expresión del PD-L1 en el tumor.

Análisis de biomarcadores. Eficacia por expresión de PD-L1 en células tumorales

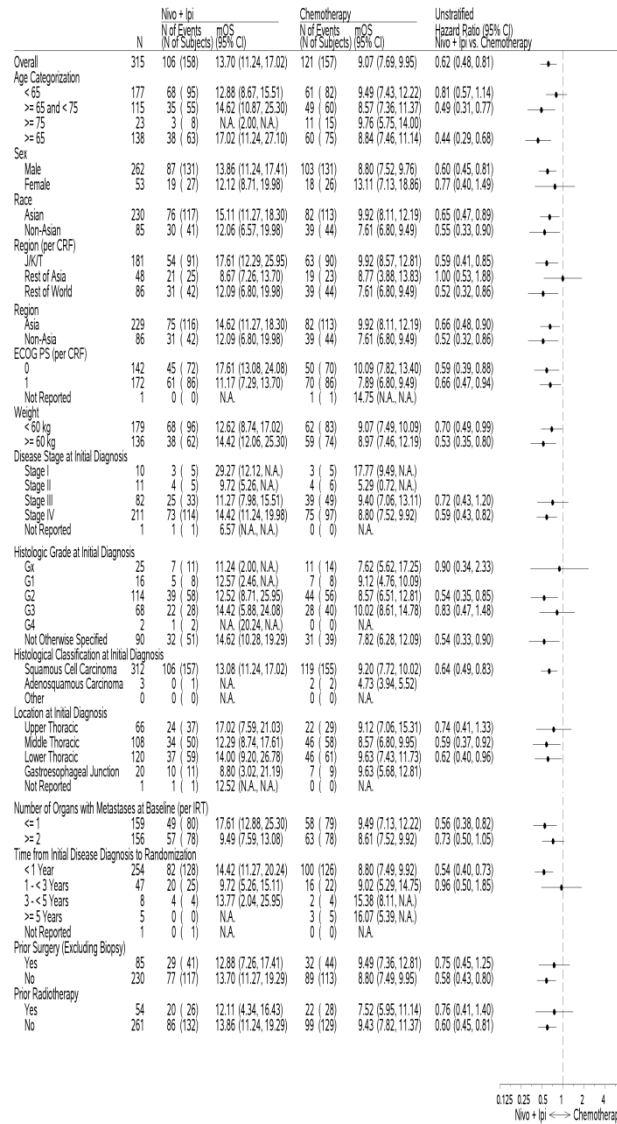
En relación al análisis de eficacia por nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales, hay que tener en cuenta que el objetivo principal del estudio se centró en la población con PD-L1 $\geq 1\%$; el análisis de la población global fue objetivo secundario y los resultados en PD-L1 $< 1\%$, disponibles en análisis de subgrupos, presentan una validez inferior. Del total de pacientes incluidos en el estudio, 164 en el grupo de nivo+ipi y 166 en el grupo de quimioterapia tenían expresión de PD-L1 $< 1\%$ en células tumorales. Los datos actualizados de eficacia por subgrupos (4-octubre-2021) en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, mostraron beneficio con HR 0,63 (IC95% 0,49-0,82), mientras que en PD-L1 $< 1\%$ el resultado fue HR 0,96 (IC 95%: 0,74-1,25). Los valores de p descriptivos para las interacciones entre el estado de PD-L1 de las células tumorales ($\geq 1\%$ y $< 1\%$) y el tratamiento fueron $p = 0,0278$ para la SG y $p = 0,0241$ para la SLP por RCIE utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado multivariante. Estos resultados muestran interacción entre el tratamiento y el estado basal de PD-L1.

Análisis de subgrupos

El resultado fue consistente en todos ellos, excepto en relación con la edad, con posible beneficio superior en mayores de 65 años. La aparente diferencia en localización geográfica no presentó interacción.

En la figura 3 se presenta el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la SG en la población de pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$.

Figura 3. Forest-Plot del análisis de subgrupos preespecificados para supervivencia global en la población de pacientes con PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ del ensayo CA209648.



Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino frente a quimioterapia^{15, 18-20}.

Del total de pacientes aleatorizados en el grupo de nivo+QT y QT (N=646), 310/321 (96,6%) y 304/324 (93,8%), respectivamente recibieron el tratamiento del estudio. Al final del periodo de tratamiento, un 91,1% y 98,7% de los pacientes del grupo nivo+QT y QT respectivamente había suspendido el tratamiento, el 59,4% vs. 63,5% había suspendido el tratamiento por progresión de la enfermedad, el 10,6% vs. 13,2% por toxicidad y el 1,0% vs. 1,3% por fallecimiento, respectivamente. El 70,6% vs. 79,9% de los pacientes del grupo nivo+QT y QT respectivamente no continuaban en el estudio, siendo la muerte el principal motivo (63,2% vs. 71,1%).

En el análisis primario preespecificado, con un seguimiento mínimo de 12,9 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en las co-variables primarias de eficacia (SG y SLP) en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (Tabla 2).

En un análisis descriptivo actualizado con un seguimiento mínimo de 20 meses, las mejoras en la SG y SLP fueron consistentes con el análisis primario. La mediana de SG fue de 15,05 (IC 95%: 11,93; 18,93) meses con nivo+QT frente a 9,07 (IC 95%: 7,69; 10,02) meses con quimioterapia (HR=0,59; IC 95%: 0,46; 0,76). La mediana de SLP fue de 6,93 (IC 95%: 2,89; 5,82) meses con nivo+QT frente a 4,44 (IC 95%: 2,89; 5,82) meses con quimioterapia (HR=0,66; IC 95%: 0,50; 0,87). La TRO fue del 53,2% (IC 95%: 45,1; 61,1) en los pacientes que recibieron nivo+QT frente al 19,7% (IC 95%: 13,8; 26,8) con quimioterapia. Los resultados de la variable exploratoria TRO evaluada por el investigador fueron comparables a la TRO evaluada por RCIE (TRO por el investigador 56,3% (IC 95%: 48,2, 64,2) en el grupo de nivo+QT y del 22,9% (IC 95%: 16,6, 30,3) en el grupo de QT). Los resultados de SG y SLP (RCIE) de los análisis de sensibilidad fueron consistentes con los del primer análisis intermedio. También los resultados de TRO fueron consistentes con los del primer análisis.

Los principales resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de eficacia de nivolumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Ensayo CheckMate 648 (CA209648). Fecha bloqueo de la base de datos de 1-marzo-2021 y 4-octubre-2021.

Bloqueo base datos	1-marzo-2021 (seguimiento mínimo 12,9 meses)		4-octubre-2021 (seguimiento mínimo 20 meses)	
	Nivo + QT (n = 158)	QT ^a (n = 157)	Nivo + QT (n = 158)	QT ^a (n = 157)
PD-L1 $\geq 1\%$				
Variables principales				
Supervivencia global (SG)				
Eventos, n (%)	98 (62,0%)	121 (77,1%)	118 (74,7)	130 (82,8)
Mediana SG (meses)^d (IC 95%)	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)	15,05 (11,93, 18,63)	9,07 (7,69, 10,02)

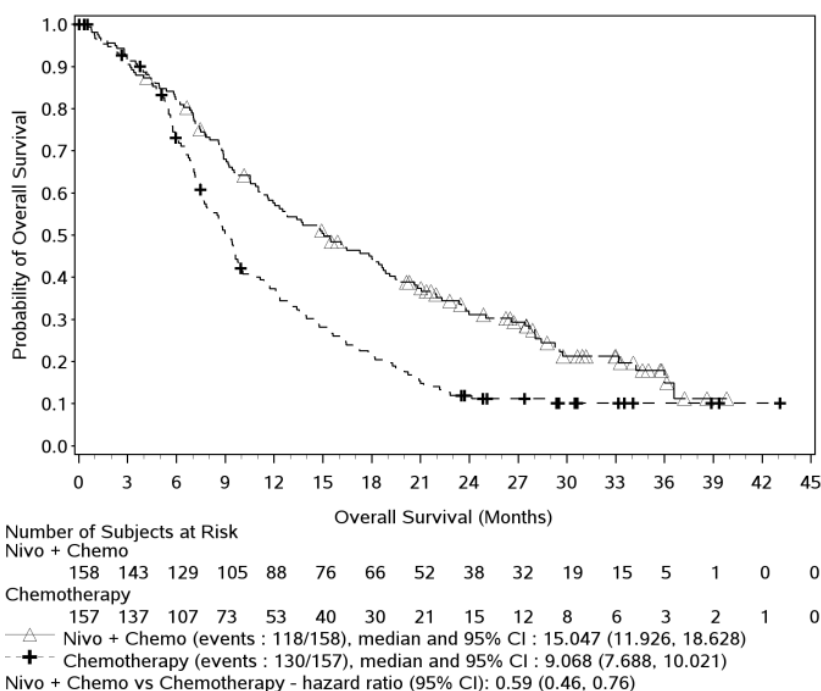
Hazard ratio (IC 98,6%)^b	0,54 (0,41, 0,71)		0,59 (0,46, 0,76)	
Valor-p^c	<0.0001		---	
Tasa SG 6 meses^d (IC 95%)	82,8% (75,9, 87,8)	72,8% (64,8, 79,3)	82,2% (75,33, 87,38)	73,1% (65,27, 79,55)
Tasa SG 12 meses^d (IC 95%)	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)	57,62 (49,45, 64,95)	37,26 (29,45, 45,06)
Tasa SG 18 meses^d (IC 95%)	---	---	45,01 (37,01, 52,67)	21,09 (14,85, 28,08)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^e por RCIE				
Eventos, n (%)	117 (74,1%)	100 (63,7%)	123 (77,8)	101 (64,3)
Mediana SG (meses)^d (IC 95%)	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)	6,932 (5,684, 8,345)	4,435 (2,891, 5,815)
Hazard ratio (IC 98,6%)^b	0,65 (0,49, 0,86)		0,66 (0,50, 0,87)	
Valor-p^c	0,0023		---	
Tasa SG 6 meses^d (IC 95%)	54,8% (46,3, 62,5)	39% (30,1, 47,9)	54,44 (45,98, 62,13)	39,58 (30,62, 48,39)
Tasa SG 12 meses^d (IC 95%)	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)	25,39 (18,27, 33,11)	10,30 (4,64, 18,59)
Tasa SG 18 meses^d (IC 95%)	---	---	14,82 (9,18, 21,74)	2,75 (0,27, 11,28)
Variables secundarias				
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^e por RCIE				
TRO, n (%) (IC 95%)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)

Respuestas completas (RC), n (%)	26 (16,5)	8 (5,1)	26 (16,5)	8 (5,1)
Respuestas parciales (RP), n (%)	58 (36,7)	23 (14,6)	58 (36,7)	23 (14,6)
Variables exploratorias				
Duración de la respuesta (DR)^e por RCIE				
Eventos, n/ pacientes con respuesta, n (%)	55/84 (65,5)	17/31 (54,8)	---	---
Mediana DR (meses)^d (IC 95%)	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Rango	1,4+, 34,6	1,4+, 31,8+	1,4+, 34,6	1,4+, 40,1+
Supervivencia libre de progresión por el investigador (SLP-INV)				
Eventos, n (%)	121 (76,6)	122 (77,7)	---	---
Mediana (meses)^d (IC 95%)	6,93 (5,85, 8,18)	4,21 (3,06, 5,39)	---	---
Hazard ratio (IC 95%)^b	0,53 (0,41, 0,69)		---	---
Tasa SLP 12 meses^d (IC 95%)	27,91 (20,73, 35,51)	6,24 (2,65, 11,98)	---	---
SLP2/TSST por investigador				
Eventos, n (%)	109 (69,0)	131 (83,4)	---	---
Mediana (meses)^d (IC 95%)	12,52 (10,45, 14,82)	7,06 (6,54, 7,82)	---	---
Hazard ratio (IC 95%)^b	0,48 (0,37, 0,62)		---	---
Tasa SLP 12 meses^d (IC 95%)	45,6 (40, 51)	29,7 (24,7, 35)	---	---

- a Fluorouracilo y cisplatino.
- b Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.
- c Basado en una prueba de rango logarítmico bilateral estratificada.
- d Basado en estimación de Kaplan-Meier.
- e Por evaluación de RCIE.

RCIE = revisión central independiente enmascarada; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; nivo+QT = nivolumab en combinación con quimioterapia; QT = quimioterapia; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TRO = Tasa de respuesta global; RC = respuestas completas; RP = respuestas parciales; SLP2/TSST = tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión documentada de la enfermedad por el investigador o el inicio del tratamiento de segunda línea o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de SG de nivolumab en combinación con quimioterapia vs, quimioterapia en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, Estudio CA209648 (4-octubre-2021).



Análisis de biomarcadores, Eficacia por expresión de PD-L1 en células tumorales

Como en el caso de nivo+ipi, el objetivo principal se centró en la población con PD-L1 $\geq 1\%$; el análisis de la población global fue objetivo secundario, y los resultados en PD-L1 < 1%, disponibles en análisis de subgrupos, presentan una validez inferior, Los valores de p descriptivos para las interacciones entre el estado de PD-L1 de las células tumorales ($\geq 1\%$ y < 1%) y el tratamiento fueron $p = 0,0029$ para la SG y $p = 0,0503$ para la SLP por RCIE utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado multivariante, Estos resultados

Otros análisis de nivo+ipi y nivo+QT

En la población de pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, los datos actualizados descriptivos de 4-octubre-2021 con un seguimiento mínimo de 20 meses, mostraron resultados similares a los del primer análisis de eficacia (01-marzo-2021, con seguimiento mínimo de 13,1 meses), Los análisis de sensibilidad fueron consistentes con los análisis primarios, Se planificó el análisis intermedio de SG, con el análisis final de SLP, Dado que las comparaciones de SG entre los brazos de tratamiento fueron estadísticamente significativas en el análisis intermedio, los análisis de SG (bloqueo de la base de datos: 1 de marzo de 2021) se consideran definitivos. Se preespecificó un análisis comparativo entre los brazos de nivo+ipi y nivo+QT. No mostró diferencias entre nivo+ipi y nivo+QT en cuanto a la SG en la población total (HR 1,04; IC 95%: 0,86-1,26).

Resultados informados por los pacientes (PRO)

En relación a los PRO, en los distintos cuestionarios utilizados en el estudio CheckMate 648 (EQ-5D-3L VAS y Utility Index y FACT-E) (19), los resultados de calidad de vida no presentaron diferencias respecto al nivel basal en ninguno de los tres brazos de tratamiento.

Seguridad^{17, 18}

El perfil de seguridad de nivolumab en combinación con ipilimumab y de nivolumab en combinación con quimioterapia (fluorouracilo y cisplatino) en pacientes con CCEE avanzado o metastásico, se basa en los resultados de 936 pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado en el estudio pivotal CheckMate-648, 322 (99,1%) pacientes del grupo de nivo+ipi, 310 (96,6%) del grupo de nivo+QT y 304 (93,8%) del grupo de QT (fluorouracilo y cisplatino). A fecha de corte de datos de 01-marzo-2021, con un seguimiento mínimo de 12,9 meses, un total de 886 (94,7%) pacientes habían suspendido el tratamiento, 301 (93,5%) del grupo de nivo+ipi, 285 (91,9%) del grupo de nivo+QT y 300 (98,7%) del grupo de quimioterapia, siendo la causa principal la progresión de la enfermedad (54% en el grupo de nivo+ipi, 59,4% en el grupo de nivo+QT y 63,5% en el grupo de QT), y se suspendió por la toxicidad del tratamiento del estudio en 59 (18,3%) pacientes del grupo nivo+ipi, 33 (10,6%) del grupo de nivo+QT y 40 (13,2%) del grupo de QT, A fecha de corte de datos de 4-octubre-2021, el 72,7% de los pacientes del brazo nivo+ipi, el 73,9% del brazo de nivo+QT y el 79,6% del brazo de QT habían fallecido.

La mediana de duración del tratamiento fue de 2,79 (0-24,0) meses en el brazo de nivo+ipi, de 5,68 (0,1-30,6) meses en el brazo de nivo+QT y de 3,35 (0-19,0) meses en el brazo de QT. La proporción de sujetos con duración del tratamiento > 9 meses fue más alta en el brazo de nivo+QT (28,4%) y nivo+ipi (20,5%) que en el de QT (9,2%).

La mediana del número de dosis recibidas de nivolumab en el grupo de nivo+ipi fue de 6,0 (rango, 1-52) y de 3,0 (rango, 1-18) con ipilimumab. En el grupo de nivo+QT la mediana del número de dosis recibidas de nivolumab fue de 12,0 (rango, 1-54), y para la quimioterapia fue de 5,0 (rango, 1-24) para cisplatino y de 6,0 (rango, 1-31) para fluorouracilo. En el grupo de quimioterapia, la mediana del número de dosis recibidas fueron 4,0 para cada componente (rango, 1-17 para cisplatino y 1-21 para fluorouracilo), en parte debido a una mayor proporción de pacientes con progresión de la enfermedad informada por los sujetos del brazo de quimioterapia (54% en el brazo de nivo+ipi, 59,4% en el brazo de nivo+QT y 63,5% en el brazo de quimioterapia) y mayor número de abandonos debido a la toxicidad del fármaco del estudio (18,3% en el grupo de nivo+ipi, 10,6% en el grupo de nivo+QT y 13,2% en el grupo de quimioterapia). El grupo nivo+QT y el de quimioterapia, recibieron el mismo régimen de quimioterapia pero con una intensidad de dosis diferente.

Se informaron efectos adversos (EA) de cualquier grado en 316 (98,1%), 308 (99,4%) y 301 (99,0%) pacientes tratados en el brazo de nivo+ipi, nivo+QT y QT, respectivamente, siendo los más frecuentes (>20%) para el brazo de nivo+ipi: náuseas y pirexia (22,4% cada uno); diarrea y anemia (22,0% cada una); erupción (21,7%); estreñimiento (20,5%) y neoplasias (20,2%); para el brazo de nivo+QT fueron: náuseas (65,2%), disminución del apetito (51,3%), anemia (45,8%), estreñimiento (44,2%), estomatitis (32,6%), diarrea (29,4%), náuseas (29,4%), fatiga (25,8%), vómitos (22,6%) y disminución del recuento de neutrófilos (22,3%) y para el brazo de quimioterapia: náuseas (55,9%), disminución del apetito (49,7%), estreñimiento (43,1%), anemia (31,9%), estomatitis (24,0%) e hipo (20,7%).

Los EA relacionados con el tratamiento (EART) de cualquier grado fueron informados por el 79,5% de los pacientes en el brazo de nivo+ipi, el 95,8% del brazo de nivo+QT y el 90,5% del brazo de quimioterapia, siendo los más frecuentes: erupción (17,1%) y prurito e hipotiroidismo (13,4 % cada uno) en el brazo de nivo+ipi; náuseas (58,7%), disminución del apetito (42,6%) y estomatitis (31,6%) en el brazo de nivo+QT y náuseas (52,0%), disminución del apetito (42,8%) y estomatitis (23,4%) en el brazo de quimioterapia.

Los EA de grado 3-4 fueron informados por el 59,6% de los sujetos en el brazo de nivo+ipi, 69,7% en el brazo de nivo+QT y el 54,3% en el brazo de quimioterapia. Los EA de grado 3-4 más frecuentes (> 5%) fueron neumonía (6,8%), progresión de neoplasias malignas (6,5%), anemia (6,2%) y disfagia (5,3%) en el brazo de nivo+ipi; anemia (16,1%), disminución del recuento de neutrófilos (9,0%), disfagia (7,4%), disminución apetito (6,8%), estomatitis (6,5%), progresión de neoplasia maligna (5,5%) y neumonía (5,2%) en el brazo de nivo+QT; y anemia (9,9%), disminución del recuento de neutrófilos (8,6%) y disminución del apetito (5,9%) en el brazo de quimioterapia. Los EART de grado 3-4 se notificaron en el 31,7% de los sujetos del brazo de nivo+ipi, en el 47,4% del brazo de nivo+QT y en el 35,5% del brazo de quimioterapia, siendo los más frecuentes: hiponatremia (2,5%) y erupción, insuficiencia suprarrenal, neumonitis, elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y función hepática anormal (2,2% cada uno) en el brazo de nivo+ipi; anemia (9,7%), disminución del recuento de neutrófilos (8,1%) y

estomatitis (6,5%) en el brazo de nivo+QT; y disminución del recuento de neutrófilos (7,9%), anemia (5,6%) y fatiga (3,6%) en el brazo de quimioterapia.

Los EA graves (EAG) fueron comunicados en mayor proporción en el brazo de nivo+ipi en comparación con el brazo de nivo+QT y quimioterapia (66,5% vs, 58,1% vs, 42,1%). Los más frecuentes fueron progresión de neoplasias malignas (12,4%), neumonía (7,5%) y neumonitis y pirexia (3,7% cada una) en el brazo de nivo+ipi; progresión de la neoplasia maligna (7,7%), neumonía (7,1%) y disfagia (5,8%) en el brazo de nivo+QT; y progresión de la neoplasia maligna (4,9%), disfagia y neumonía (3,6% cada una) y estenosis esofágica (3,3%) en el brazo de quimioterapia.

Se informaron anomalías en las pruebas hepáticas para los grupos de tratamiento con QT (nivo+QT y QT solo), con mayor frecuencia de elevaciones de las transaminasas (AST, ALT), fosfatasa alcalina (ALP) y bilirrubina en el grupo de nivo+QT en comparación con el grupo de QT, aunque sólo algunas de estas anomalías se tradujeron en EA hepáticos. El control de las enzimas hepáticas y la bilirrubina se recomienda para la identificación temprana de estos eventos.

Hasta el corte de datos, la proporción de pacientes que fallecieron fue menor en el brazo de nivo+QT (64,4%) que en el brazo de nivo+ipi (66,8%) y que en el brazo de quimioterapia (73,7%). La razón principal de la muerte fue la progresión de la enfermedad, mientras que las muertes atribuibles a la toxicidad del fármaco del estudio fueron 5 (1,6%) en el brazo de nivo+ipi (2 casos de neumonitis, 1 caso cada uno de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), embolia pulmonar y síndrome respiratorio agudo); 5 (1,6%) en el brazo de nivo+QT (2 por neumonitis y un caso de neumatosis intestinalis, este último relacionado tanto con nivolumab como con quimioterapia) y 4 (1,3%) en el brazo de quimioterapia. Hasta el último corte de datos (4-octubre-2021), el 72,7% de los pacientes en el brazo de nivo+ipi, el 73,9% en el brazo de nivo+QT y el 79,6% del brazo de quimioterapia habían fallecido. Las principales causas de muerte fueron consistentes con las informadas previamente, aunque hubo dos muertes reevaluadas como toxicidad por fármacos en el brazo de nivo+ipi. Se observó un caso de arritmia de grado 5 en el brazo de nivo+QT.

Los EA de especial interés (EAEI) fueron cutáneos (34,2%), endocrinos (27,3%) y hepáticos (13,0%) en el brazo de nivo+ipi; renales (23,9%), gastrointestinales (20,6%) y cutáneos (17,4%) en el brazo de nivo+QT; y renales (18,8%), gastrointestinales (15,5%) y hepáticos (3,9%) en el brazo de quimioterapia. Otros EAEI en el brazo de nivo+ipi fueron pancreatitis, miocarditis, uveítis, encefalitis y miositis y en el brazo de nivo+QT fueron uveítis, rhabdomiólisis y miositis.

Los EA inmunomediados (EAIM) incluyeron eventos endocrinos además de todos los eventos que requirieron terapia inmunosupresora para su manejo. Como era de esperar, la incidencia de EAIM fue mayor en el brazo de nivo+ipi y en el de nivo+QT en comparación con el brazo de quimioterapia donde la erupción (0,7%) fue el único evento informado de este

tipo. Se comunicaron EAIM en el 40,7% de los sujetos en el brazo de nivo+ipi, siendo los más frecuentes: hipotiroidismo/tiroiditis (15,5%), erupción cutánea (13,7%), hipofisitis (6,5%), hipertiroidismo (5,9%), insuficiencia suprarrenal (5,6%), hepatitis (4,0%), neumonitis (3,7%) y diarrea/colitis (3,4%). Se comunicaron EAIM en el 18,4% de los sujetos en el brazo de nivo+QT siendo los más frecuentes: hipotiroidismo/tiroiditis (6,1%), erupción cutánea (5,2%), neumonitis (3,2%), hipertiroidismo (2,3%) y diarrea/colitis (1,9%). Los EAIM de grado 3-4 en el brazo de nivo+ipi fueron: hipofisitis (3,1%), erupción cutánea (2,5%), hepatitis (2,8%), neumonitis e insuficiencia suprarrenal (2,2% cada una), diarrea/colitis (1,2%), nefritis/disfunción renal, diabetes mellitus e hipertiroidismo (0,6% cada uno). Los EAIM de grado 3-4 en el brazo de nivo+QT fueron: diarrea/colitis (1,3%), disfunción renal (1,3%) diabetes mellitus (1,3%) y neumonitis (0,6%).

La proporción de sujetos con EART que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fue similar en el grupo nivo+ipi y quimioterapia (17,7% frente a 19,4%) y mayor en el brazo de nivo+QT (34,2%), siendo los más frecuentes en el brazo nivo+ipi: neumonitis (2,5%) e insuficiencia suprarrenal y trastornos hepáticos (1,6% cada uno); en el brazo de nivo+QT: aumento de la creatinina en sangre (3,5%), neuropatía sensorial periférica, neumonitis y enfermedad renal (2,6% cada uno), disminución del aclaramiento renal de creatinina (2,3%) y fatiga (1,9%); y en el brazo de quimioterapia: aumento de la creatinina en sangre (3,6%), progresión de neoplasias malignas e insuficiencia renal (2,3% cada una), neuropatía sensorial periférica (2,0%) y disminución del aclaramiento renal de creatinina (1,3%). Los EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento que llevaron a suspenderlo se comunicaron en 41 (12,7%) pacientes del brazo de nivo+ipi, en 29 (9,4%) del brazo de nivo+QT y en 14 (4,6%) del brazo de quimioterapia.

En cuanto a la seguridad en poblaciones especiales, los EA notificados fueron, en general, comparables entre brazos de tratamiento. Los EA por todas las causas y EA relacionados con el tratamiento fueron más altos en mujeres. Los EA por cualquier causa y los EART fueron comparables entre los grupos de edad. Los datos para ≥ 75 son limitados debido al pequeño tamaño de la muestra (24, 32 y 24 en los brazos de nivo+ipi, nivo+QT y quimioterapia, respectivamente) y no se dispone de datos en ≥ 85 años (solo se incluyeron 3 sujetos en el brazo de nivo+QT).

Los datos de seguridad actualizados con fecha de corte del 4 de octubre de 2021 fueron consistentes con los del primer análisis (01-marzo-2021).

En las siguientes tablas se muestran los principales datos de seguridad del estudio Check-Mate 648 en la población de pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$.

Tabla 3. Datos de seguridad de los pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ que recibieron tratamiento en el estudio CA209648.

Bloqueo base datos	Nivo + Ipi (n = 158)		Nivo + QT (n = 155)		QT (n = 145)	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
EA, n (%)	155 (98,1)	96 (60,8)	155 (100,0)	109 (70,3)	144 (99,3)	85 (58,6)
EART, n (%)	128 (81,0)	49 (31,0)	149 (96,1)	77 (49,7)	133 (91,7)	60 (41,4)
EAG, n (%)	104 (65,8)	74 (46,8)	87 (56,1)	65 (41,9)	67 (46,2)	47 (32,4)
EAGRT, n (%)	49 (31,0)	36 (22,8)	40 (25,8)	32 (20,6)	24 (16,6)	18 (12,4)
EA que llevan a suspender TTO, n(%)	45 (28,5)	30 (19,0)	69 (44,5)	28 (18,1)	35 (24,1)	14 (9,7)
EART que llevan a suspender TTO, n (%)	35 (22,2)	25 (15,8)	60 (38,7)	18 (11,6)	27 (18,6)	6 (4,1)
Muertes, n (%)	106 (67,1)	96 (61,9)	116 (80,0)	106 (67,1)	96 (61,9)	116 (80,0)
Muertes por progresión, n (%)	87 (55,1)	79 (51,0)	104 (71,7)	87 (55,1)	79 (51,0)	104 (71,7)
Muertes por toxicidad TTO, n (%)	1 (0,6)	5 (3,2)	1 (0,7)	1 (0,6)	5 (3,2)	1 (0,7)
Otras causas de muerte, n (%)	11 (7,0)	7 (4,5)	4 (2,8)	11 (7,0)	7 (4,5)	4 (2,8)

QT = quimioterapia; nivo+ipi = nivolumab en combinación con ipilimumab; nivo+QT = nivolumab en combinación con quimioterapia; G = grado; EA = efecto adverso; EART = efecto adverso relacionado con el tratamiento; EAG = efectos adversos graves, EAGRT = efectos adversos graves relacionados con el tratamiento; EAEI = efectos adversos de especial interés, EAIM = efectos adversos inmunomediados; TTO = tratamiento.

Todos los EA ocurrieron dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, a menos que se indique lo contrario (p, ej., en cualquier momento para muertes, 100 días para EAIM y EAEI).

Tabla 4. Efectos adversos relacionados con el tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ que recibieron tratamiento en el estudio CA209648.

Datos seguridad	Nivo + Ipi (n = 158)		Nivo + QT (n = 155)		QT (n = 145)	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
EART, n (%)	$\geq 15\%$ sujetos en cualquier brazo de tratamiento					
Erupción cutánea, n (%)	31 (19,6)	2 (1,3)	13 (8,4)	0	2 (1,4)	0
Prurito, n(%)	25 (15,8)	1 (0,6)	13 (8,4)	0	0	0
Diarrea, n (%)	17 (10,8)	1 (0,6)	36 (23,2)	3 (1,9)	18 (12,4)	2 (1,4)
Fatiga, n (%)	14 (8,9)	3 (1,9)	27 (17,4)	3 (1,9)	21 (14,5)	4 (2,8)
Nauseas, n (%)	11 (7,0)	1 (0,3)	91 (58,7)	4 (2,6)	78 (53,8)	5 (3,4)
Disminución del apetito, n (%)	9 (5,7)	2 (1,3)	70 (45,2)	7 (4,5)	66 (45,5)	4 (2,8)
Vómitos, n (%)	9 (5,7)	3 (1,9)	25 (16,1)	2 (1,3)	23 (15,9)	7 (4,8)
Estomatitis, n (%)	9 (5,7)	0	52 (33,5)	10 (6,5)	32 (22,1)	4 (2,8)
Anemia, n (%)	3 (1,9)	1 (0,6)	45 (29,0)	10 (6,5)	33 (22,8)	12 (8,3)
Estreñimiento, n (%)	3 (1,9)	1 (0,6)	20 (12,9)	1 (0,6)	35 (24,1)	1 (0,7)
Disminución recuento neutrófilos, n (%)	1 (0,6)	0	28 (18,1)	13 (8,4)	19 (13,1)	9 (6,2)
Hipo, n (%)	2 (1,3)	0	19 (12,3)	0	27 (18,6)	0
Malestar, n (%)	9 (5,7)	0	23 (14,8)	0	23 (15,9)	0

QT = quimioterapia; nivo+ipi = nivolumab en combinación con ipilimumab; nivo+QT = nivolumab en combinación con quimioterapia; G = grado; EA = efecto adverso; EART = efecto adverso relacionado con el tratamiento; EAG = efectos adversos graves, EAGRT = efectos adversos graves relacionados con el tratamiento; EAEI = efectos adversos de especial interés, EAIM = efectos adversos inmunomediados; TTO = tratamiento.

Todos los EA ocurrieron dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, a menos que se indique lo contrario (p, ej., en cualquier momento para muertes, 100 días para EAIM y EAEI).

Tabla 5. Causas más frecuentes de efectos adversos relacionados con el tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ que recibieron tratamiento en el estudio CA209648.

Datos seguridad	Nivo + Ipi (n = 158)		Nivo + QT (n = 155)		QT (n = 145)	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
EART (EA relacionados con el tratamiento)						
EART gastro-intestinales, n (%)	18 (11,4)	3 (1,9)	39 (25,2)	7 (4,5)	18 (12,4)	2 (1,4)
EART hepáticos, n (%)	25 (15,8)	8 (5,1)	19 (12,3)	4 (2,6)	7 (4,8)	1 (0,7)
EART pulmonares, n (%)	11 (7,0)	4 (2,5)	11 (7,1)	1 (0,6)	1 (0,7)	0
EART renales, n (%)	7 (4,4)	2 (1,3)	36 (23,2)	5 (3,2)	32 (22,1)	2 (1,4)
EART dermatológicos, n (%)	57 (36,1)	5 (3,2)	29 (18,7)	0	4 (2,8)	0
Reacciones de hipersensibilidad/ reacciones infusionales, n (%)	8 (5,1)	0	2 (1,3)	0	1 (0,7)	0

QT = quimioterapia; nivo+ipi = nivolumab en combinación con ipilimumab; nivo+QT = nivolumab en combinación con quimioterapia; G = grado; EA = efecto adverso; EART = efecto adverso relacionado con el tratamiento; EAG = efectos adversos graves, EAGRT = efectos adversos graves relacionados con el tratamiento; EAEI = efectos adversos de especial interés, EAIM = efectos adversos inmunomediados; TTO = tratamiento.

Todos los EA ocurrieron dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, a menos que se indique lo contrario (p, ej., en cualquier momento para muertes, 100 días para EAIM y EAEI).

Tabla 6. Causas más frecuentes de efectos adversos inmunomediados en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ que recibieron tratamiento en el estudio CA209648.

Datos seguridad	Nivo + Ipi (n = 158)		Nivo + QT (n = 155)		QT (n = 145)	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
Efectos adversos inmunomediados (EAIM) por todas las causas dentro de los 100 días de la última dosis tratados con inmunomoduladores (IMM)						
Diarrea/Colitis, n (%)	6 (3,8)	3 (1,9)	6 (3,9)	4 (2,6)	0	0
Hepatitis, n (%)	7 (4,4)	4 (2,5)	2 (1,3)	1 (0,6)	0	0
Neumonitis, n (%)	7 (4,4)	5 (3,2)	7 (4,5)	2 (1,3)	0	0
Nefritis /Insuficiencia renal, n (%)	4 (2,5)	2 (1,3)	2 (1,3)	2 (1,3)	0	0
Erupción cutánea, n (%)	25 (15,8)	5 (3,2)	10 (6,5)	0	2 (1,4)	1 (0,7)
Reacciones de hipersensibilidad/ reacciones infusionales, n (%)	0	0	0	0	0	0

QT = quimioterapia; nivo+ipi = nivolumab en combinación con ipilimumab; nivo+QT = nivolumab en combinación con quimioterapia; G = grado; EA = efecto adverso; EART = efecto adverso relacionado con el tratamiento; EAG = efectos adversos graves, EAGRT = efectos adversos graves relacionados con el tratamiento; EAEI = efectos adversos de especial interés, EAIM = efectos adversos inmunomediados; TTO = tratamiento.

Todos los EA ocurrieron dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, a menos que se indique lo contrario (p, ej., en cualquier momento para muertes, 100 días para EAIM y EAEI).

Tabla 7. Causas más frecuentes de efectos adversos de especial interés (EAEI) en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ que recibieron tratamiento en el estudio CA209648.

Datos seguridad	Nivo + Ipi (n = 158)		Nivo + QT (n = 155)		QT (n = 145)	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
Efectos adversos de especial interés (EAEI) por todas las causas dentro de los 100 días de la última dosis tratados o no con inmunomoduladores (IMM)						
Pancreatitis, n (%)	3 (1,9)	3 (1,9)	0	0)	0	0
Miositis /rabdomiolisis, n (%)	0	0	1 (0,6)	0	0	0
Uveitis, n (%)	2 (1,3)	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0	0
Miocarditis, n (%)	1 (0,6)	0	0	0	0	0

QT = quimioterapia; nivo+ipi = nivolumab en combinación con ipilimumab; nivo+QT = nivolumab en combinación con quimioterapia; G = grado; EA = efecto adverso; EART = efecto adverso relacionado con el tratamiento; EAG = efectos adversos graves, EAGRT = efectos adversos graves relacionados con el tratamiento; EAEI = efectos adversos de especial interés, EAIM = efectos adversos inmunomediados; TTO = tratamiento,

Todos los EA ocurrieron dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, a menos que se indique lo contrario (p, ej., en cualquier momento para muertes, 100 días para EAIM y EAEI).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una de las limitaciones del ensayo pivotal, que podrían afectar a la validez interna y externa del estudio y a su utilidad en práctica clínica, es la escasa representación de población occidental en el estudio, el 71,6% de la población del estudio era asiática. Sin embargo, por tratarse de un estudio de ámbito global, la proporción de pacientes asiáticos es representativa de la epidemiología global de esta enfermedad.

Aunque hubo 5 pacientes con desviaciones importantes del protocolo (2 sujetos en el brazo de nivo+QT y 3 sujetos en el brazo de quimioterapia, ninguna desviación relevante en el brazo de nivo+ipi), no se espera que tengan impacto en los resultados.

Por otra parte, se trata de un estudio abierto, sujeto a sesgos y puede afectar a la validez de las variables secundarias, no obstante, el cegamiento de los brazos de tratamiento hubiera sido difícil por las diferentes pautas de administración y toxicidad de la quimioterapia e inmunoterapia. La información de EA y las respuestas a los cuestionarios que evaluaron los resultados informados por los pacientes pueden haber estado influenciadas por el conocimiento del tratamiento asignado.

El ensayo no se diseñó para comparar los resultados entre nivo+ipi y nivo+QT o para determinar qué tratamiento puede ser más favorable para subgrupos específicos. Diversos factores pueden influir en la elección del régimen de tratamiento en la práctica clínica, incluida la necesidad de un efecto del tratamiento relativamente rápido en determinados pacientes o los EA asociados con la quimioterapia que haga no ser candidato a la misma.

La combinación de nivo+ipi y nivo+QT han demostrado una mejora estadísticamente significativa en la SG en la población de pacientes aleatorizados, Sin embargo, este efecto parece estar impulsado principalmente por pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. En pacientes con PD-L1 $< 1\%$ no se observó beneficio de las combinaciones nivo+ipi y nivo+QT frente a la QT.

Se debe tener en cuenta que mayor número de muertes prematuras en el brazo de nivo+ipi en comparación con el brazo de quimioterapia, siendo la progresión de la enfermedad la principal causa de estas muertes. El retraso en el inicio de la acción de la inmunoterapia junto con algunos factores pronósticos parecen la explicación más plausible. Este hecho también se ha observado en ensayos clínicos previos con inmunoterapia.

En cuanto a la seguridad, se informaron anomalías en las pruebas hepáticas para los grupos de tratamiento con QT (nivo+QT y QT solo), con mayor frecuencia elevaciones de AST, ALT, ALP y bilirrubina en el grupo de nivo+QT en comparación con el grupo de QT, aunque sólo algunas de estas anomalías de laboratorio se tradujeron en EA hepáticos. El control de las enzimas hepáticas y la bilirrubina se recomienda para la identificación temprana de estos eventos.

Evaluaciones por otros organismos

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) está realizando una única evaluación para las indicaciones autorizadas para nivolumab en primera línea del cáncer de esófago avanzado no reseccable, recurrente o metastásico no tratado previamente [GID-TA10572], nivolumab en combinación con ipilimumab [ID1629] y nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino [ID2712]²¹.

Valoración del beneficio clínico

Para la valoración del beneficio clínico de las combinaciones de nivolumab en el tratamiento del CCEE avanzado o metastásico en primera línea, nivolumab con ipilimumab y nivolumab con quimioterapia (fluorouracilo y cisplatino) y utilizando la escala de beneficio clínico de ESMO (ESMO-MCBS v,1,1), y el formulario 2a de la escala, para entorno no curativo y con SG como uno de los objetivos principales del ensayo clínico pivotal, SG entre 12 y 24 meses y $HR \leq 0,70$, se obtiene una puntuación de “4” para las dos combinaciones^{22,23}. Los niveles 4 y 5 de la escala ESMO-MCBS v,1,1 (de 5 puntos), corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico.

Discusión

Los pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado metastásico o inoperable tienen un mal pronóstico, con mediana de SG de menos de 1 año cuando se tratan solo con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (5-fluorouracilo o capecitabina) y en platino (cisplatino u oxaliplatino)^{24,25}.

En pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado metastásico o inoperable, la quimioterapia es uno de los regímenes recomendados en las guías actuales en primera línea, aunque las pautas y dosis del régimen de 5-FU+cisplatino varía entre países. En el ensayo de fase III CheckMate-649 (15, 26), aleatorizado y abierto, ha mostrado que añadir nivolumab al tratamiento estándar con quimioterapia (capecitabina y oxaliplatino o leucovorin, fluorouracilo y oxaliplatino) mejora de forma estadísticamente significativa la SG y la SLP (co-variables primarias de eficacia), en pacientes con adenocarcinoma de esófago, gástrico y de la unión gastroesofágica avanzado irreseccable o metastásico no tratados, con buen estado funcional, con HER2 negativo y con expresión de PD-L1 (CPS) ≥ 5 , La mediana de SG para la combinación nivo+QT fue de 14,4 meses frente a 11,1 meses con QT sola con una HR de 0,71 (IC 98,4%: 0,59-0,86, $p < 0,0001$) y la mediana de SLP fue de 7,69 frente a 6,05 meses, respectivamente, con una HR de 0,68 (IC 98%: 0,56-0,81, $p < 0,0001$) en el corte de datos de julio de 2020, No obstante, la combinación nivo+QT fue peor tolerada, si bien no tuvo impacto en calidad de vida.

Los resultados de eficacia del estudio CheckMate 648 (17-19) de fase III muestran la actividad antitumoral de nivolumab en combinación con ipilimumab y de nivolumab en combinación con quimioterapia (fluorpirimidina y cisplatino) en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico en primera línea en pacientes adultos con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Hubo una mayor proporción de muertes tempranas en los pacientes que recibieron nivolumab en

combinación con ipilimumab durante los primeros 4 meses de tratamiento en comparación con los que recibieron quimioterapia, y se observaron independientemente de la expresión de PD-L1 en las células tumorales. El retraso en el inicio de la acción de la inmunoterapia, junto con algunos factores pronósticos podría ser el motivo de estas muertes tempranas, esta mortalidad temprana no acontece cuando nivolumab se asocia a quimioterapia. Se realizó un análisis multivariante en las ramas de nivo+ipi y QT para buscar factores pronósticos de mortalidad temprana (SG < 4,05 meses, punto de inflexión del HR) al usar nivo+ipi, El modelo final multivariante halló tres factores que interactuaban con el tratamiento: la presencia de metástasis hepáticas, el peso < 60 Kg y el historial de consumo de alcohol negativo o desconocido. El análisis realizado no estima cómo se ha de combinar la presencia de los tres factores identificados para detectar a la población de mayor riesgo de mortalidad temprana con nivo+ipi. En cuanto a la adición de nivolumab a quimioterapia que, como se ha comentado, no presenta beneficio adicional ni perjuicio en pacientes con expectativas de supervivencia corta, los factores predictores encontrados para nivo+ipi no son aplicables a predecir mortalidad temprana en pacientes que van a ser tratados con quimioterapia. Por tanto, aun conociendo la falta de efecto de añadir nivolumab en tales pacientes, resulta difícil identificarles a priori, En cualquier caso, el beneficio de añadir nivolumab a la población global tratada con quimioterapia es claro.

La SLP con inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI, por sus siglas en inglés) se correlaciona de forma modesta con la supervivencia en términos de efecto terapéutico relativo, posiblemente por mecanismos adaptativos a largo plazo del sistema inmune. Así, esta variable capta mal el efecto dinámico y tardío de la inmunoterapia en cánceres del tracto digestivo superior (esófago y estómago)²⁷. La SLP fue una variable co-primaria en el ensayo CheckMate 648 y fue evaluada por RCIE. En el grupo de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor que recibió nivolumab en combinación con ipilimumab respecto al grupo que recibió quimioterapia no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLP, sin embargo, sí fue estadísticamente significativa en el grupo que recibió nivo+QT vs, QT.

De acuerdo con el protocolo del estudio CheckMate 648, se permitió el tratamiento con nivolumab más allá de la progresión confirmada radiológicamente si el sujeto presentaba un beneficio clínico evaluado por el investigador y toleraba el tratamiento, aunque se recomendaba el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad. Hubo 81 pacientes (42 pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$) en el brazo de nivo+ipi que fueron tratados más allá de la progresión. No se permitió el tratamiento más allá de la progresión en el brazo de quimioterapia; sin embargo, el investigador podía continuar con la terapia del estudio mientras esperaba la evaluación de RECIST v1.1. Hubo 23 pacientes en el brazo de quimioterapia que recibieron tratamiento más allá de la progresión y 13 pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$. La continuación del tratamiento más allá de la progresión en este subgrupo de pacientes indica la evaluación del beneficio continuado por parte del investigador, ya que el tratamiento

debía interrumpirse en el momento de la progresión en ausencia de un beneficio clínico. Se excluyeron del ensayo los pacientes con estado funcional ECOG basal ≥ 2 , cualquier antecedente de metástasis cerebrales concurrentes, enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica o con alto riesgo de sangrado o fístula debido a la aparente invasión tumoral de los órganos adyacentes al tumor esofágico^{15,16}. En ausencia de datos, nivolumab en combinación ipilimumab o quimioterapia se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial para cada paciente individual.

En relación a los resultados informados por los pacientes (PRO) en los distintos cuestionarios utilizados en el estudio CheckMate 648 (EQ-5D-3L VAS y Utility Index y FACT-E), no hubo diferencias significativas con respecto al nivel basal en ninguno de los tres brazos lo que indica que la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo durante el período de tratamiento¹⁹. Teniendo en cuenta el diseño abierto del estudio y la naturaleza exploratoria de este criterio de valoración, no se pueden sacar conclusiones firmes al respecto.

Los resultados de SG del análisis de subgrupos exploratorio planificado, fueron en general consistentes con el análisis primario (pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$)¹⁹. El posible beneficio mayor de la combinación nivo+ipi en > 65 años carece de plausibilidad biológica, no se encuentra para nivo+QT y, a falta de confirmación con estudios complementarios, no se recomienda aplicar esta consideración en la práctica clínica.

En relación con la seguridad, las combinaciones nivo+ipi y nivo+QT, la incidencia de EART de grado 3 o 4, EAG relacionados con el tratamiento y EART que llevaron a suspender el tratamiento fue mayor entre los pacientes que recibieron nivo+QT que entre los que recibieron nivo+ipi o quimioterapia, y mayor en los pacientes que recibieron nivo+ipi que quimioterapia. El perfil de seguridad combina las toxicidades ya conocidas tanto del nivolumab como ipilimumab para el grupo que recibió nivo+ipi y las toxicidades ya conocidas tanto de nivolumab como del esquema de quimioterapia para el grupo que recibió nivo+QT. La mayoría de los EART de posible causa inmunológica fueron de grado 1 o 2. La detención temprana y el manejo de estas toxicidades continúan siendo cruciales en pacientes que reciben ambas combinaciones de nivolumab. Las muertes relacionadas con el tratamiento fueron similares entre los grupos de tratamiento: 8 (2%) en el brazo de nivo+ipi, 5 pacientes (2%) en el de nivo+QT y 6 (2%) con quimioterapia sola.

Se han encontrado incidencias más altas de EA para la combinación nivo+QT en casi todas las categorías de EA. Se debe prestar especial atención a los EAIM relacionados con nivolumab, ya que su aparición podría estar enmascarada de alguna manera por otras toxicidades relacionadas con la quimioterapia. Los EAIM observados estaban en línea con otras indicaciones terapéuticas de nivolumab ya aprobadas, La proporción de sujetos con EA que llevaron a la interrupción y suspensión del tratamiento fue mayor en el brazo de nivo+QT

frente al brazo de QT. Los EA más frecuentes en el grupo de nivo+QT fueron náuseas, disminución del apetito, anemia, estreñimiento, estomatitis, diarrea, fatiga, vómitos y disminución del recuento de neutrófilos. Los EAG relacionados con el tratamiento más frecuentes en el grupo de nivo+QT fueron insuficiencia renal aguda; colitis, neumonía y estomatitis; neutropenia febril, neumonitis, vómitos, hiponatremia y pérdida del apetito. También la combinación nivo+ipi se caracteriza por una toxicidad sustancial, con mayor número de pacientes con EA de grado 3-4 y EAG y suspensiones del tratamiento por EA, relacionados con el tratamiento, en comparación con la quimioterapia, aunque en línea con el perfil de seguridad ya conocido de esta combinación. Los EART más frecuentes con nivo+ipi fueron erupción cutánea, prurito e hipotiroidismo, EAIM y EAEL especialmente endocrinos, hepáticos, pulmonares y cutáneos.

Se desconoce si nivolumab en monoterapia hubiera obtenido iguales o mejores resultados, ya que en el estudio CheckMate no hubo un grupo de tratamiento con nivolumab en monoterapia como comparador.

La escala ESMO-MCBS valora los resultados del estudio CheckMate 648 con una magnitud de beneficio clínico de "4" (sobre 5)²⁸. Cabe destacar que este estudio se realizó sobre una cohorte homogénea de pacientes con CCEE, mientras que el estudio Checkmate-649 se centró sobre todo en pacientes con cáncer gástrico, aunque también incluyó pacientes con CUGE (18%) y ADC de esófago (12%)^{15,26}.

Hay otros ensayos fase III que evalúan la inmunoterapia en pacientes con cáncer de esófago. Pembrolizumab en combinación con quimioterapia (5-fluorouracilo y cisplatino) ha sido autorizado para el tratamiento en primera línea del carcinoma de esófago o adenocarcinoma (ADC) de la unión gastroesofágica (CUGE) (Siewert tipo I, HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS ≥ 10 y no susceptibles de resección quirúrgica o quimiorradiación curativa, en base a los resultados del ensayo clínico de fase III KEYNOTE-590, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado^{29,30}. La expresión de PD-L1 no fue un criterio de estratificación, pero sí la histología. Aproximadamente el 50% de los pacientes tenían PD-L1 CPS ≥ 10 (29, 30). Este ensayo mostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para todas las poblaciones preespecificadas del ensayo, independientemente del estado de CPS (mediana de SG de 12,6 vs, 9,8 meses; HR 0,72 [IC 95%: 0,60-0,88]; p = 0,0006), y la HR para la SLP fue 0,65 (IC 95%: 0,55-0,76), p = 0,0001, con un perfil de toxicidad aceptable y sin empeorar la calidad de vida de los pacientes. En el análisis intermedio la SG en la población con PD-L1 CPS ≥ 10 fue favorable a la combinación pembro+QT respecto a la QT (mediana de SG 13,5 vs 9,4 meses, respectivamente; HR=0,62 [IC 95%: 0,49-0,78], p < 0,0001), también la SLP (mediana de SLP de 7,5 vs, 5,5 meses; HR 0,51 [IC 95%: 0,41-0,65], p < 0,0001), La TRO fue del 51,1% (5,9% RC) y del 26,9% (2,5% RC) para pembro+QT y QT respectivamente y la mediana de duración de la respuesta fue de 10,4 vs, 5,6 meses, respectivamente. En el análisis post-hoc de la cohorte de pacientes con tumores PD-L1 CPS < 10, no hubo diferencias entre los

brazos de tratamiento. Tampoco el subgrupo de pacientes con histología de adenocarcinoma pareció beneficiarse²⁹. El perfil de seguridad de pembro+QT fue consistente con el observado para pembrolizumab en otros tipos de tumores y el propio del esquema de quimioterapia utilizado. Las muertes por acontecimientos adversos fueron 28 (8%) en el grupo de pembro+QT y 38 (10%) en el grupo de QT²⁸. La escala ESMO-MCBS valora los resultados de este estudio tanto en la población con CCEE y PD-L1 CPS ≥ 10 como en la población global (CCEE y ADE/CUGE) del estudio con PD-L1 CPS ≥ 10 , con una magnitud del beneficio clínico de “4” (sobre 5)³¹ y “4”³², respectivamente. En pacientes con PD-L1 CPS ≥ 10 estaría recomendada la adición de pembrolizumab a un régimen de cisplatino y fluoropirimidina.

Como ya se ha comentado, los estudios comentados abordan un tipo de tumor diferente.

A partir de los estudios pivotaes de fase III de nivolumab y pembrolizumab, con el comparador común de la quimioterapia basada en platino^{19,26,29}, es planteable una comparación indirecta ajustada entre las combinaciones de nivolumab –ya comparadas directamente entre sí en un análisis descriptivo preespecificado sin diferencias significativas en SG en población total en el ensayo pivotal CheckMate-648 y pembro+QT (ensayo pivotal KEYNOTE-590). Las poblaciones y seguimiento son similares, pero se encuentran algunas limitaciones y fuentes de sesgo: KEYNOTE-590 compara pembrolizumab frente QT (5-FU 800 mg/m² días 1–5 + cisplatino 80 mg/m² día 1 cada 3 semanas), mientras que CheckMate-648 compara nivo+QT y nivo+ipi frente a QT (5-FU 800 mg/m² x 5 días + cisplatino 80 mg/m² cada 4 semanas). El porcentaje de pacientes asiáticos fue de 54% y 71% para los ensayos KEYNOTE-590 y CheckMate-648, respectivamente. En relación a la histología, en el estudio KEYNOTE-590, un 73% (n = 274) de los pacientes presentaban carcinoma de esófago de células escamosas y un 27% adenocarcinoma; en el ensayo CheckMate-648, el 100% presentaba carcinoma de células escamosas.

Utilizando los datos resultantes del subgrupo PD-L1 CPS ≥ 10 de KEYNOTE-590 frente al subgrupo PD-L1 CPS ≥ 10 del CheckMate-648 para nivo+ipi, se ha aplicado el método Bucher^{33,34} para la comparación indirecta y no se halló diferencia estadísticamente significativa entre la SG de pembro+QT vs, nivo+ipi: HR 0,89 (IC95%: 0,59-1,34); p=0,5803. De igual modo, no se obtienen diferencias significativas entre pembro+QT y nivo+QT: HR 0,90 (IC95% 0,61-1,35); p=0,626. En consecuencia, teniendo en cuenta las comparaciones directas en población total e indirectas ajustadas en la población PD-L1 CPS ≥ 10 y las limitaciones de estas últimas, no se han detectado diferencias en SG entre las tres combinaciones, nivo+ipi, nivo+QT y pembro+QT en población PD-L1 CPS ≥ 10 (ver tabla 3 del anexo).

A diferencia de las combinaciones con nivolumab, el beneficio en SG de pembro+QT se puede observar desde el inicio; no muestra aumento de mortalidad temprana como nivo+ipi ni tiempo de latencia como nivo+QT. Sin embargo, esta diferencia en la observación de las curvas carece de solidez estadística, y tampoco se dispone de un método fiable para

predecir qué pacientes van a presentar una mortalidad temprana. Por consiguiente, para pacientes con PD-L1 CPS ≥ 10 , no es posible afirmar superioridad de una combinación sobre la otra.

Debido al especial mal pronóstico de los pacientes con cáncer de esófago, el mayor impacto en supervivencia recae en la primera línea de tratamiento, por lo que la inmunoterapia debería administrarse con la quimioterapia, en primera línea, según los resultados de los estudios CheckMate 648 y KEYNOTE-590. Los pacientes no candidatos a recibir quimioterapia con platino (pacientes unfit), que serían aquellos con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min, deterioro del estado funcional (ECOG ≥ 2), índice de Karnofsky (KPS) 60-70%; pérdida auditiva de grado ≥ 2 , neuropatía periférica de grado ≥ 2 , insuficiencia cardíaca congestiva clase III de la New York Heart Association (NYHAN)³⁵, se puede considerar la combinación de nivolumab con ipilimumab, que ha mostrado mejorar la SG respecto a la quimioterapia estándar en el estudio CheckMate 648¹⁷. El resto también podrían ser candidatos a esta combinación, con excepción de aquellos pacientes con pronóstico de mortalidad temprana asociada a nivo+ipi, valorables por la presencia o combinación de factores que incluyen la detección de metástasis hepáticas, peso < 60 Kg y consumo del alcohol nunca/desconocido.

Los tres estudios de fase III comentados^{19,26,29} asocian el mayor beneficio a una selección de pacientes en base a un biomarcador de evaluación de expresión de PD-L1, aunque la técnica mediante la cual se reporta el resultado es diferente. Una vez aprobada la inmunoterapia como tratamiento en primera línea en pacientes con cáncer de esófago, los datos de vida real podrán confirmar el beneficio informado en los ensayos clínicos. La aprobación en primera línea de tratamiento de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas y cisplatino en pacientes con PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ y de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en cisplatino y fluoropirimidinas con PD-L1 CPS ≥ 10 mejora de forma significativa el pronóstico de los pacientes con cáncer de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico. Antes de iniciar el tratamiento con la combinación, se aconseja a los prescriptores que evalúen cuidadosamente tanto a los pacientes individualmente como las características del tumor, teniendo en cuenta los beneficios observados y la toxicidad de la combinación con respecto a la monoterapia.

Conclusión

Los resultados de eficacia del estudio CheckMate 648 de fase III muestran la actividad anti-tumoral de nivolumab en combinación con ipilimumab y de nivolumab en combinación con quimioterapia (fluorpirimidina y cisplatino) en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico en primera línea en pacientes adultos con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

Nivolumab en combinación con ipilimumab en comparación con la quimioterapia sola (5-fluorouracilo y cisplatino) mostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG, mediana de SG de 13,70 (IC 95%: 11,24-17,02) meses en el grupo de nivo+ipi y de 9,07 (IC 95%: 7,69-9,95) meses en el grupo de quimioterapia (HR 0,64; IC 95%: 0,49-0,84, $p = 0,001$), sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento en SLP (mediana de SLP de 4,04 y 4,44 meses, respectivamente (HR 1,02; $p=0,8958$)).

Nivolumab añadido a la quimioterapia estándar (5-fluorouracilo y cisplatino) en comparación con quimioterapia sola, mostró un beneficio estadísticamente significativo en SG, mediana de 15,44 (IC 95%: 11,93-19,52) meses en el grupo de nivo+QT y de 9,07 (IC 95%: 7,69-9,95) meses en el grupo de quimioterapia (HR 0,54; IC 99,5%: 0,37-0,80, $p = 0,0001$) y en SLP (mediana de SLP de 6,93 y 4,44 meses, respectivamente, HR 0,65, $p=0,0023$).

La combinación nivo+ipi presentó una mayor mortalidad temprana, mientras que esta mortalidad temprana no acontece cuando nivolumab se asocia a quimioterapia, si bien, no presentó beneficio sobre quimioterapia sola en los primeros meses de tratamiento. La combinación pembro+QT, aprobada en PD-L1-CPS>10%, ha presentado beneficio en SG en esta población (mediana de SG 13,5 vs, 9,4 meses con pembro+QT y QT, respectivamente; HR=0,62 [IC 95%: 0,49-0,78], $p < 0,0001$) en el ensayo pivotal de fase III KEYNOTE-590.

El perfil de seguridad de nivo+ipi y de nivo+QT respecto a la QT estándar es consistente, con mayor frecuencia de EART de cualquier grado con la combinación nivo+QT (96%) vs, QT (90%) vs, nivo+ipi (80%), con suspensiones del tratamiento por EA del 34,2% en el grupo de nivo+QT vs, 19,4% en el grupo de QT vs, 17,7% en el grupo de nivo+ipi, si bien, las muertes relacionadas con el tratamiento fueron comparables entre los brazos del estudio.

Nivolumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. No se identificaron nuevos problemas de seguridad en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago. Se debe prestar atención a los EAIM y EAEI especialmente con respecto a las categorías endocrinas, hepáticas, pulmonares y cutáneas. La detección temprana y el manejo de estas toxicidades continúan siendo cruciales en pacientes que reciben el tratamiento combinado.

Los EA más frecuentes (>20%) en el grupo que recibió nivo+ipi fueron náuseas, pirexia, diarrea, anemia, erupción cutánea, estreñimiento y neoplasias y en el grupo que recibió nivo+QT fueron náuseas, disminución del apetito, anemia, estreñimiento, estomatitis, diarrea, náuseas, fatiga, vómitos y disminución del recuento de neutrófilos.

Con los datos actualmente disponibles y teniendo en cuenta las posibles alternativas de tratamiento, el uso de nivolumab con quimioterapia o nivolumab con/sin ipilimumab se pueden considerar en primera línea en pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, sin metástasis cerebrales activas, con buen estado funcional (ECOG 0-1).

La elección de la combinación de nivolumab con quimioterapia o nivolumab con ipilimumab dependerá de consideraciones sobre seguridad y comorbilidades. Los profesionales sanitarios deben considerar el inicio tardío del efecto de nivolumab en combinación con ipilimumab antes de iniciar el tratamiento en pacientes con peor pronóstico y/o enfermedad agresiva.

Las combinaciones de quimioterapia con nivolumab o pembrolizumab son opciones de tratamiento de similar beneficio clínico y superiores a quimioterapia sola, aunque con más reacciones adversas. En cuanto a pembro+QT, solo ha mostrado beneficio y ha sido aprobado en PD-L1 CPS > 10%, Comparándolo con nivo+QT, no es posible afirmar superioridad de una opción sobre otra.

La combinación nivo+ipi podría ser una opción de tratamiento preferible a la combinación nivo+QT (o pembro+QT si PD-L1 CPS >10%) en pacientes no candidatos a QT o que no desean recibir quimioterapia, que tengan buen estado general, sin metástasis cerebrales activas, sin comorbilidades limitantes y sin factores de progresión rápida de la enfermedad, con un perfil de seguridad diferente.

El tratamiento puede mantenerse hasta progresión documentada o toxicidad no aceptable, Se desconoce el balance beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento más de dos años. No existe evidencia que permita considerar el uso secuencial de inmunoterapia en segunda línea cuando ya se ha usado en primera. No se dispone de datos en pacientes con un estado funcional basal ECOG ≥ 2 , con metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica o con alto riesgo de sangrado o fístula debido a la aparente invasión tumoral de los órganos adyacentes al tumor esofágico. Por otra parte, se carece de experiencia en pacientes con recaída rápida.

Cuando se evalúe el estado de PD-L1 en el tumor, es importante que se utilice una metodología correctamente validada y robusta.

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), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia.

Resultados principales de eficacia del ensayo clínico CheckMate 648 (CA209648) en pacientes con PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, Brazo A: nivolumab + ipilimumab. Fecha corte datos 1-marzo-2021						
Resultado principal	Tratamiento estudiado (nivolumab + ipilimumab) n (158)	Tratamiento control (Quimioterapia*) n (157)	Diferencia	HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Supervivencia Global (SG) Mediana de SG (meses) (IC del 95%)	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)	4,63	0,64 (0,46, 0,90)	0,0010	10 (5-306)
Tasa SG 12 meses (IC 95%)	57,1% (49,0, 64,4)	37,1% (29,2, 44,9)	---	---	---	---
Supervivencia libre de progresión (SLP) por RCIE Mediana SLP (meses) (IC del 95%)	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)	-0,40	1,02 (0,73, 1,43)	0,8958	---
Tasa SLP 12 meses (IC 95%)	26,4% (19,5, 33,9)	10,5% (4,7, 18,8)	---	---	---	---

Variables secundarias	Mediana Tratamiento estudiado	Mediana Tratamiento control	---	Diferencia	p	---
Tasa de respuesta objetiva (TRO = RC+RP) por RCIE, n (%) (IC 95%)	56 (35,4%) (28,0, 43,4)	31 (19,7%) (13,8, 26,8)	15,7%	---	---	---

(*) Fluorouracilo y cisplatino.

RCIE = revisión central independiente enmascarada; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; nivo+ipi = nivolumab en combinación con ipilimumab; QT = quimioterapia; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TRO = Tasa de respuesta global; RC = respuestas completas; RP = respuestas parciales; NNT = Número necesario a tratar.

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia.

Resultados principales de eficacia del ensayo clínico CheckMate 648 (CA209648) en pacientes con PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, Brazo B: nivolumab + quimioterapia. Fecha corte datos 1-marzo-2021						
Resultado principal	Tratamiento estudiado (nivolumab + quimioterapia) n (158)	Tratamiento control (Quimioterapia*) n (157)	Diferencia	HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Supervivencia Global (SG)						
Mediana de SG (meses) (IC del 95%)	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)	6,37	0,54 (0,37; 0,80)	<0,0001	7 (4-19)
Tasa SG 12 meses (IC 95%)	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)	---	---	---	---

Supervivencia libre de progresión (SLP) por RCIE Mediana SLP (meses) (IC del 95%)	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)	2,49	0,65 (0,46; 0,92)	0,0023	7 (4-22)
Tasa SLP 12 meses (IC 95%)	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)	---	---	---	---
Variables secundarias	Mediana Tratamiento estudiado	Mediana Tratamiento control	---	Diferencia	p	---
Tasa de respuesta objetiva (TRO = RC+RP) por RCIE, n (%) (IC 95%)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)	33,5	---	---	---

(*) Fluorouracilo y cisplatino

RCIE = revisión central independiente enmascarada; HR= hazard ratio; IC=intervalo de confianza; nivo+ipi = nivolumab en combinación con ipilimumab; QT = quimioterapia; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TRO = Tasa de respuesta global; RC = respuestas completas; RP = respuestas parciales.

Tabla 3. Comparación indirecta ajustada.

Comparación indirecta Checkmate-648 vs Keynote-590 en población PD-L1 CPS\geq10 (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	Mediana en meses de SG grupo experimental (IC 95%)	Mediana en meses de SG grupo control (IC 95%)	HR (IC 95%)	p
Estudio Checkmate-648, SG en PD-L1 CPS \geq 10 Nivo + Ipi vs QT	16,7 meses (12,12-21,19)	11,6 meses (8,84-13,54)	0,64 (0,49-0,84)	p<0,05
Estudio Keynote-590, SG en PD-L1 CPS \geq 10 Pem + QT vs QT	13,9 meses (11,1-17,7)	8,8 meses (7,8-10,5)	0,57 (0,43-0,75)	p<0,0001
Estudio Checkmate-648, SG en PD-L1 CPS \geq 10 Nivo + QT vs QT	16,1 meses (12,32-21,91)	11,6 meses (8,84-13,54)	0,63 (0,47-0,84)	p<0,05
Comparación indirecta ajustada				
	HR (IC 95%)		p	
SG en PD-L1 CPS \geq 10, Pem + QT vs, Nivo + Ipi	0,89 (0,59-1,34)		p=0,5803	
SG en PD-L1 CPS \geq 10, Pem + QT vs, Nivo + QT	0,90 (0,61-1,35)		p=0,626	

Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D, Indirect treatment comparison [computer program], Version 1,0, Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

Calculadora Primo J CI-Bucher, basada en Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD, The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials, J Clin Epidemiol 1997;50:683-91.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, L, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA Cancer J Clin*, 2021; 71(3):209-249,
2. 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
3. Fernández-Montes A, Alcaide J, Alsina M, Custodio AB, Fernández Franco L, Gallego Plazas J, et al, SEOM-GEMCAD-TTD Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2021), *Clin Transl Oncol* 24, 658–669 (2022), <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02801-2>
4. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (WHO), Oesophagus, Globocan 2020, Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>
5. Informe SEOM de evaluación de fármacos, Nivolumab en monoterapia en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastásico irreseccable tras quimioterapia previa a base de fluoropirimidina y platino, Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_nivolumab_cce_esofago_avanzado.pdf
6. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Article in press (2022)
7. Gibson MK, Epidemiology, Pathobiology, and clinical manifestations of esophageal cancer, *Uptodate*, 2019,
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2022, NCCN. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
9. 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,
10. Thrift AP, The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now?, *Cancer Epidemiology*, 2016; 41:88-95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782116300042>
11. Rice TW, Grees DM, Patil DT, et al, Cancer of the esophagogastric junction-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual, *CA Cancer Journal of Clinic* 2017; 67 (4): 304-317,
12. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P, Oesophageal cancer, *The Lancet*, 2017; 390 (10110): 2383-2396,
13. Network CGAR, Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma, *Nature* 2017;541:169-75,
14. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Triboulet JP, Conroy T, Pezet D, et al, Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102), *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002;21:130^a.
15. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf
16. Ficha técnica de Yervoy® (ipilimumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/yervoy-epar-product-information_es.pdf
17. European Public Assessment Report de Opdivo® (nivolumab), Procedure No, EMEA/H/C/WS2113. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-ws-2113-epar-assessment-report-variation_en.pdf
18. European Public Assessment Report de Opdivo® (nivolumab), Procedure No, EMEA/H/C/003985/II/0107. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0107-epar-assessment-report-variation_en.pdf

19. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S et al, Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma, *N Engl J Med*, 2022 Feb 3;386(5):449-462, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380>. PMID: 35108470.
20. Killock, D, Frontline nivolumab combinations improve OS in ESCC, *Nat Rev Clin Oncol* 19, 219 (2022), <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00608-2>
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Nivolumab in combination for untreated advanced unresectable recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma [ID2712]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10572>
22. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale, Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-322-1>
23. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1,1 (ESMO-MCBS 1,1), *Ann Oncol*, 2017 Oct 1;28(10):2340-66.
24. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Thereaux J, du Rieu MC, et al, Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol*, 2015;33(33):3866-73.
25. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al, Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer, *N Engl J Med*, 2008;358(1):36-46.
26. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al, First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial, *The Lancet*, 2021.
27. Ritchie G, Gasper H, Man J, Lord S, Marschner I, Friedlander M, et al, Defining the most appropriate primary end point in phase 2 trials of immune checkpoint inhibitors for advanced solid cancers: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Oncol*, 2018;4(4):522-8.
28. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale, Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-290-1>
29. Sun JMSL, Manish AS, et al, Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study, *The Lancet*, 2021;398(10302):759-71.
30. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf (Acceso mayo 2022)
31. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-311-1>
32. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-309-1>
33. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD, The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials, *J Clin Epidemiol*, 1997 Jun;50(6):683-91, doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8, PMID: 9250266.
34. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre Del Rey EJ, Ventayol Bosch P, Comparaciones indirectas, *Farmacia Hospitalaria* 2012; 36 (4):173-175, DOI: 10.1016/j.farma.2011.06.007, <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-comparaciones-indirectas-S1130634311001759>
35. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, Dreicer R, Vogelzang N, Sternberg C, Bajorin DF, Bellmunt J, A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy, *Lancet Oncol*, 2011 Mar;12(3):211-4, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70275-8, PMID: 21376284.