

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-158/V1/01092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia en adenocarcinoma de esófago, de la unión gastroesofágica o gástrico avanzado o metastásico en primera línea

Fecha de publicación: 01 de septiembre de 2023

Introducción

El cáncer de esófago (CE) es la sexta causa más frecuente de muerte por cáncer y el octavo en incidencia a nivel mundial, según datos del año 2020¹. El cáncer gástrico (CG) es la cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer y el quinto en incidencia según datos del mismo año 2020².

En España, la incidencia estimada para 2022 de cáncer de esófago es de 2.249 casos (1.861 en varones y 388 en mujeres), y la incidencia de cáncer gástrico de 6.913 (4.262 en varones y 2.651 en mujeres). En el año 2020 se notificaron 1.823 muertes por cáncer de esófago (1.461 en hombres y 362 en mujeres) y 4.917 muertes por cáncer gástrico (2.946 en hombres y 1.971 en mujeres)³.

Hay dos tipos principales de cáncer de esófago: el carcinoma de células escamosas (por sus siglas en inglés SCC), que generalmente se encuentra en el esófago medio-superior, y el adenocarcinoma (ADC), generalmente en la parte inferior del esófago. Mientras que SCC domina en todo el mundo, el ADC es más frecuente en los países desarrollados, y su incidencia ha aumentado de manera constante en las últimas cuatro décadas⁴. Se han descrito diferentes factores de riesgo tanto para SCC como para ADC. El tabaco, el alcohol, la yerba mate, los compuestos nitrogenados, mascar nueces de betel y el déficit de vitaminas y minerales se han asociado con el SCC. El tabaco, el reflujo gastroesofágico, el esófago de Barrett, la obesidad y las dietas bajas en fibra se han relacionado con el ADC⁵.

Desde el punto de vista histológico, la mayoría de los cánceres gástricos (85%) son ADC⁶. Los factores de riesgo de cáncer gástrico incluyen el sexo masculino (la incidencia es el doble), infección por *Helicobacter pylori*, tabaquismo, gastritis atrófica, gastrectomía parcial y enfermedad de Ménétrier⁷.

El término "tumor de la unión gastroesofágica" (UGE) refleja la dificultad frecuente de separar la ubicación primaria de los cánceres del esófago distal y gástrico proximal. Su historia

natural, respuesta a la terapia y pronóstico general parecen ser similares⁸. La incidencia de ADC de la UGE ha aumentado con el tiempo en los países occidentales, principalmente debido a factores de riesgo como la obesidad y el reflujo gastroesofágico⁹. El ADC de la UGE se divide en tres subtipos según la clasificación de Siewert, para los cuales el abordaje quirúrgico difiere: tipo I, II y III¹⁰. El ADC de la UGE a menudo se ha agrupado junto con el cáncer gástrico en los ensayos clínicos aleatorizados¹¹, no obstante, el sistema TNM lo agrupa con el cáncer de esófago o gástrico en función de su localización.

Se consideran factores pronósticos en el cáncer esófago-gástrico (CE-UGE-CG), 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 (performance status, por sus siglas en inglés PS) y las comorbilidades.

Todos los pacientes diagnosticados de cáncer esófago-gástrico avanzado deben tener una evaluación completa de los síntomas, estado nutricional, estado psicológico y apoyo social, idealmente antes de comenzar la quimioterapia sistémica. Las opciones de tratamiento dependen de la extensión de la enfermedad, situación clínica y comorbilidades del paciente. Los objetivos de la quimioterapia en pacientes con cáncer de esófago-gástrico avanzado son paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

Entre las opciones terapéuticas disponibles para controlar los síntomas locales de la enfermedad local (náuseas, dolor, obstrucción, hemorragia), incluyen la cirugía paliativa (aunque excepcional por el alto riesgo de la misma en un contexto paliativo), la derivación quirúrgica mediante gastroyeyunostomía, la radioterapia (RT) y las técnicas endoscópicas¹².

La evaluación de biomarcadores se ha vuelto de vital importancia para seleccionar el enfoque inicial de la terapia sistémica en los pacientes con ADC esófago-gástrico metastásico, localmente avanzado, recurrente y no resecable. Se recomienda analizar la amplificación/sobreexpresión de HER2 (Epidermal growth factor receptor 2) y/o amplificación de genes, pruebas de detección de deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR por sus siglas en inglés)/niveles altos de inestabilidad de microsatélites (MSI-H por sus siglas en inglés) y realizar la sobreexpresión de PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) informando del nivel de expresión individual mediante una escala de puntuación positiva combinada (combined positive score, por sus siglas en inglés CPS) (12), que mide la expresión de PD-L1 en células tumorales y células del infiltrado inmunológico asociado al tumor. Con respecto al tratamiento quimioterápico, en el ADC esófago-gástrico avanzado o metastásico, se recomienda el mismo enfoque de tratamiento, según las recomendaciones de las últimas guías de la Sociedad Europea y de la Sociedad Española de Oncología Médica. La quimioterapia está indicada para el tratamiento paliativo en pacientes con buen estado funcional. La guía europea más recientemente publicada sobre el manejo del cáncer de esófago recomienda el tratamiento quimioterápico (fluoropirimidina+platino) en pacientes

con ADC de esófago avanzado /metastásica, particularmente en pacientes con ADC de esófago que tienen buena situación funcional [grado de evidencia III, B]. Asimismo, se recomienda una terapia dirigida con un tratamiento que contenga trastuzumab en los adenocarcinomas HER2 positivo [grado de evidencia II, B]¹³.

En la guía europea sobre el manejo del cáncer de gástrico (CG)¹⁴ y la guía española sobre el CG y de la UGE más reciente¹⁵, se recomienda considerar el tratamiento quimioterápico en el ADC gástrico y de la UGE avanzado/metastásico inoperable, ya que ha mostrado una mejoría en supervivencia y calidad de vida en comparación con el tratamiento de soporte [grado de evidencia I, A]. Se deben tener en cuenta las comorbilidades, la función orgánica y la situación funcional en la consideración del tratamiento quimioterápico [grado de evidencia II, B]. El esquema de tratamiento quimioterápico recomendado es una combinación de platino+fluoropirimidina. Asimismo, se recomienda terapia dirigida con un tratamiento que contenga trastuzumab (junto con la quimioterapia) en los adenocarcinomas HER2 positivos [II, B].

Nivolumab (Opdivo®)

Nivolumab ha sido aprobado en combinación con quimioterapia (basada en fluoropirimidina+platino) para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado o metastásico HER2-negativo, cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 5 ¹⁶.

La dosis recomendada es de 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrado cada 3 semanas, o 240 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrada cada 2 semanas. Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad¹⁶. No se recomienda ni escalada ni reducción de la dosis. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual (suspender si progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o transcurridos 24 meses de tratamiento en pacientes sin progresión de la enfermedad).

Nivolumab se presenta en concentrado de 10 mg/ml en solución para perfusión en viales de 4 ml y 10 ml.

Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. 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-L2¹⁶.

Eficacia^{16,17,18}

La eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del ADC de esófago, de la UGE o gástrico avanzado irresecable o metastásico no tratados previamente fue evaluada en el ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto “CheckMate 649 (CA209649)”¹⁸.

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

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con menos una lesión medible según los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST versión 1.1, adultos (≥ 18 años), no tratados con quimioterapia o radioterapia los últimos 6 meses, con buen estado funcional evaluado mediante la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) con resultado de 0 ó 1 y disponibilidad para proporcionar una muestra de tumor para evaluar el biomarcador PD-L1. Se excluyeron del estudio a los pacientes con: resultado HER2 positivo conocido, metástasis del Sistema Nervioso Central (SNC) no tratadas, neuropatía periférica superior a grado 1, enfermedad autoinmune activa conocida o sospechada, resultado positivo en el test para el virus de la hepatitis B o C, y con historia de VIH o SIDA conocido o test positivo para VIH.

Durante el reclutamiento, los objetivos primarios del estudio fueron modificados para incluir pacientes cuyos tumores tenían una puntuación positiva combinada (CPS) de 5 o más para PD-L1 (cuando ya se habían aleatorizado 1449 pacientes) teniendo en cuenta los resultados del estudio “CheckMate 032”¹⁹ y otros estudios publicados que sugieren que la CPS para PD-L1 en esta indicación podría presentar mejor asociación con la eficacia de la terapia anti-PD-1 que la expresión de PD-L1 en célula tumoral (TPS, por sus siglas en inglés, tumor proportion score)²⁰⁻²². El CPS es un biomarcador que a diferencia del TPS evalúa la expresión de PD-L1 tanto en las células tumorales como en las inmunológicas (linfocitos y macrófagos).

Un total de 1581 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir nivolumab más quimioterapia (CAPOX [capecitabina y oxaliplatino] o FOLFOX [leucovorin, fluorouracilo y oxaliplatino]) vs solo quimioterapia con el mismo esquema (CAPOX o FOLFOX).

A los pacientes se les administró nivolumab (360 mg cada 3 semanas ó 240 mg cada 2 semanas) más la quimioterapia elegida por el investigador (CAPOX [capecitabina 1000 mg/m² dos veces al día, días 1-14 y oxaliplatino 130 mg/m², día 1, cada 3 semanas] o FOLFOX [leucovorin 400 mg/m², día 1, fluorouracilo 400 mg/m², día 1 y 1200 mg/m², días 1-2 y oxaliplatino 85 mg/m², día 1, cada 2 semanas]) o sólo quimioterapia. La quimioterapia se administró según los estándares locales y todos los tratamientos se administraron por vía intravenosa excepto capecitabina, que se administró por vía oral. El tratamiento continuó hasta la progresión documentada de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o fin del estudio, con un tiempo máximo de tratamiento con nivolumab de 2 años. Se permitió a los pacientes continuar el tratamiento más allá de la progresión inicial de la enfermedad (según RECIST versión 1.1) en el grupo de nivolumab más quimioterapia, a criterio del investigador.

La aleatorización fue estratificada según el estado de PD-L1 de las células tumorales ($\geq 1\%$ vs $<1\%$ o indeterminado), región (Asia vs EEUU y Canadá vs resto del mundo), estado funcional del ECOG (0 vs 1) y tipo de quimioterapia (CAPOX vs FOLFOX).

La evaluación del tamaño tumoral se realizó mediante tomografía computarizada o resonancia magnética cada 6 semanas desde el ciclo 1 hasta 48 semanas, posteriormente cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad.

Las variables co-primarias de eficacia fueron: la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 . La SLP fue evaluada mediante revisión central ciega independiente (BICR, por sus siglas en inglés, blinded independent central review) según RECIST (versión 1.1). La variable secundaria jerarquizada fue SG en pacientes con un PD-L1 CPS ≥ 1 y en todos los sujetos aleatorizados. Otras variables secundarias adicionales descriptivas incluyeron: la SG en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 10 , la SLP evaluada por revisión central independiente ciega en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 10 , PD-L1 CPS ≥ 1 y en todos los sujetos aleatorizados, y la tasa de respuesta objetiva (TRO) según BICR en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 y en todos los pacientes aleatorizados.

Las variables exploratorias incluyeron una revisión central independiente ciega que evaluó la duración de la respuesta, tasas de supervivencia históricas, biomarcadores potencialmente predictivos de eficacia, calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) mediante los cuestionarios EQ-5D-3L y el FACT-Ga, seguridad y tolerabilidad.

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. En pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (n=955), la mediana de edad fue de 62 años (rango: 18-90), el 11% tenía ≥ 75 años, el 71% eran hombres, el 25% eran asiáticos

y el 69% eran de raza blanca. El estado funcional basal evaluado mediante ECOG fue 0 (42%) o 1 (58%). Las localizaciones de los tumores fueron un 70% gástricos, un 18% en la UGE y un 12% en el esófago.

El 37,6% vs. 41,2% de todos los pacientes aleatorizados en los grupos de nivolumab más quimioterapia y quimioterapia solo recibieron tratamiento posterior (radioterapia, cirugía y/o tratamiento sistémico), el 34% vs. 39,3%, recibieron tratamiento sistémico, respectivamente, siendo el más frecuente la quimioterapia (32,7% y 36,6% en los grupos de nivolumab más quimioterapia y quimioterapia, respectivamente), mientras que la inmunoterapia como tratamiento posterior se administró en el 1,5% vs. 8,1% en los grupos de nivolumab más quimioterapia y quimioterapia, respectivamente¹⁸.

En el análisis primario pre-especificado (julio 2020), con un seguimiento mínimo de 12,1 meses, el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP en pacientes con PD-L1 CPS \geq 5. La mediana de SG fue de 14,4 meses (IC del 95%: 13,1-16,2) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 11,1 meses (IC del 95%: 10,0- 12,1) para solo quimioterapia (HR = 0,71; IC del 98,4%: 0,59-0,86; valor de $p < 0,0001$). La mediana de SLP fue de 7,69 meses (IC del 95%: 7,03-9,17) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 6,05 meses (IC del 95%: 5,55-6,90) para la quimioterapia (HR = 0,68; IC del 98%: 0,56-0,81; valor de $p < 0,0001$). La TRO fue del 60% (IC del 95%: 55-65) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente al 45% (IC del 95%: 40-50) para la quimioterapia¹⁸.

Posteriormente, se aportaron datos actualizados con un nuevo corte de datos realizado el 4 de enero de 2021 (último paciente, última visita) y fecha de corte de datos de 16 de febrero de 2021. El seguimiento mínimo fue de 19,4 meses y las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario¹⁸. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 1 y en las Figuras 1 y 2¹⁶.

Tabla 1. Resultados de eficacia en pacientes con PD-L1 CPS \geq 5 (CA209649)¹⁶ (ver al final del documento)

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)¹⁶

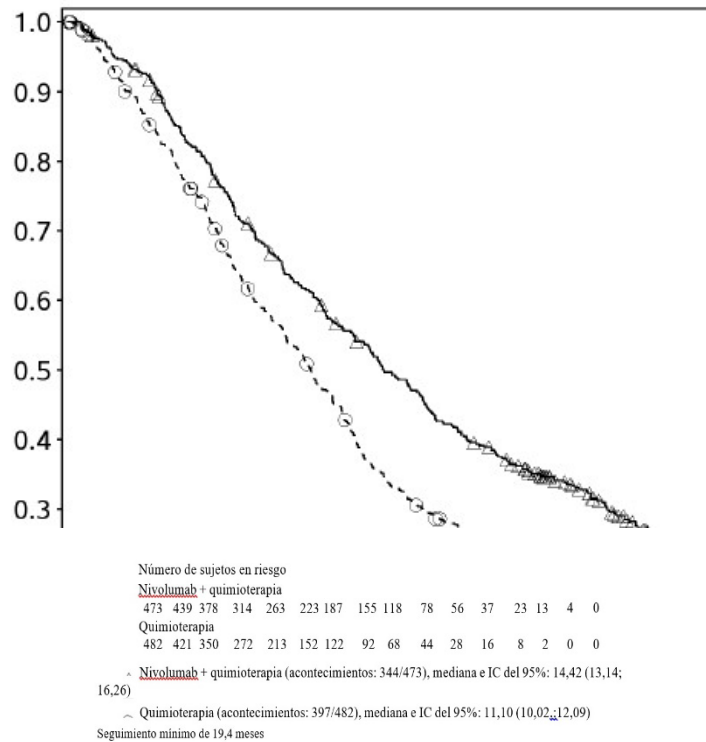
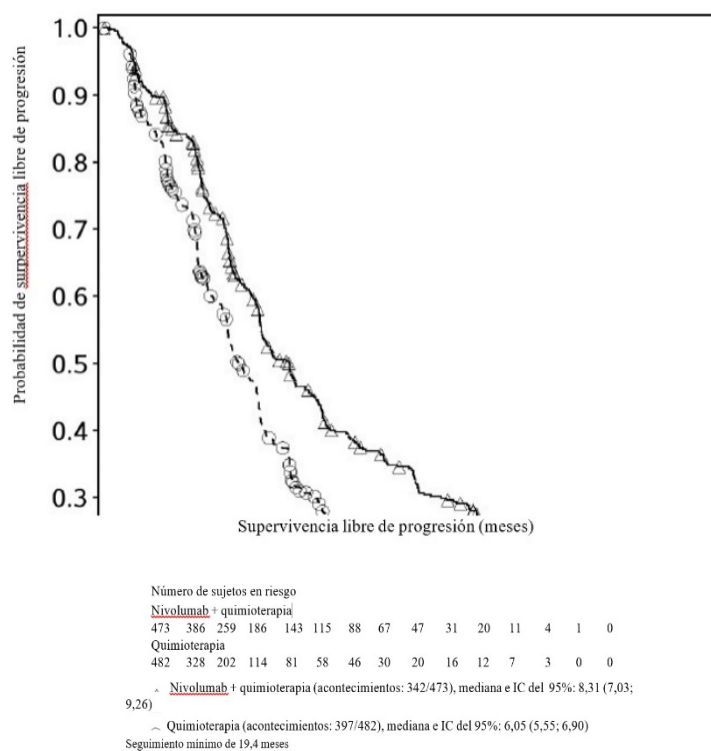


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)¹⁶



Nivolumab en combinación con quimioterapia también mostró mejoras estadísticamente significativas respecto a quimioterapia en las variables secundarias jerarquizadas. La SG en la población con PD-L1 CPS ≥ 1 obtuvo una HR=0,75 (IC95% 0,66 a 0,85 y en toda la población aleatorizada una HR= 0,79 (IC95% 0,70- 0,88) (fecha corte datos de febrero 2021).

Las HR no estratificadas de SG de nivolumab en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia en pacientes con PD-L1 CPS <1 y <5 fueron 0,96 (IC95% 0,73-1,25) y 0,94 (IC95% 0,79-1,13), respectivamente.

Recientemente se han publicado datos actualizados del estudio CheckMate 649 con un seguimiento mínimo de 24 meses²³. La combinación nivolumab y quimioterapia mantuvo el beneficio en SG y SLP frente a la quimioterapia sola. La mediana de la SG en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 fue de 14,4 meses (IC 95%: 13,1, 16,2) en el grupo de nivolumab y quimioterapia y de 11,1 meses (IC 95%: 10,0, 12,1) con quimioterapia sola (HR 0,70; IC 95%: 0,61, 0,81). La mediana de SLP fue de 8,1 meses (IC 95%: 7,0, 9,2) vs. 6,1 meses (IC 95%: 5,6, 6,9), en el grupo de nivolumab y quimioterapia y quimioterapia sola, respectivamente (HR: 0,70; IC 95%: 0,60, 0,81)²³.

Análisis por subgrupos⁽¹⁸⁾

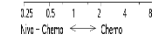
Los resultados observados en el grupo de todos los pacientes aleatorizados para la SG fueron consistentes para la mayoría de los subgrupos analizados y no se mostraron diferencias según la región, estado funcional o esquema de quimioterapia (subgrupos estratificados a priori). El beneficio en la rama de nivolumab+quimioterapia vs. quimioterapia en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 presentó interacción y mostró posible incertidumbre en pacientes que habían recibido tratamiento previo con radioterapia (HR 1,34; IC 95%: 0,82-2,20), pero el número de pacientes en este subgrupo es muy reducido (n=44), por lo que no se debería tener en cuenta en la práctica clínica.

En la figura 3 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos preespecificado para la SG en pacientes PD-L1 CPS ≥ 5 .

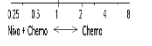
Figura 3. Forest-Plot del efecto del tratamiento sobre la supervivencia global en el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 , preespecificado¹⁸.

	Nivo + Chemo		Chemo		U-stratified Hazard Ratio (95% CI)
	N	mOS (95% CI)	N of Events (N of Subjects)	mOS (95% CI)	
Overall	955	309 (17,9)	362 (482)	11,10 (10,22, 12,09)	0,70 (0,60, 0,81)
Region 1					
Asia	238	74 (11,7)	86 (111)	11,79 (9,00, 13,93)	0,64 (0,47, 0,87)
US	137	37 (6,7)	47 (70)	12,55 (11,24, 15,15)	0,67 (0,43, 1,03)
Rest of World	580	198 (28,9)	229 (301)	10,38 (9,13, 11,56)	0,74 (0,61, 0,89)
Region 2					
Asia (without China)	72	28 (4,2)	20 (30)	16,82 (12,52, 24,77)	1,03 (0,58, 1,83)
US	137	37 (6,7)	47 (70)	12,55 (11,24, 15,15)	0,67 (0,43, 1,03)
RoW (including China)	746	244 (36,5)	295 (382)	10,15 (9,00, 11,33)	0,69 (0,58, 0,81)
ECOG Performance Status					
0	397	114 (19,4)	131 (203)	13,77 (12,48, 15,23)	0,79 (0,61, 1,02)
1	557	195 (27,9)	230 (278)	8,77 (7,82, 10,12)	0,63 (0,52, 0,76)
Not Reported	1	0 (0)	1 (1)	7,00 (N.A., N.A.)	
Chemotherapy Regimen					
XELOX	454	158 (23,1)	172 (223)	11,01 (9,23, 12,58)	0,69 (0,55, 0,85)
FOLFFOX	479	147 (23,7)	176 (242)	11,27 (10,05, 12,62)	0,71 (0,57, 0,88)

Characteristic	Intv	Chem	HR (95% CI)	Significance		
Age Categorization*						
< 65	552 (266)	14.82 (12.39, 16.46)	215 (286)	11.04 (9.92, 12.52)	0.69 (0.56, 0.84)	→
>= 65 and < 75	298 (100)	14.16 (11.86, 17.54)	109 (147)	11.24 (8.77, 13.17)	0.68 (0.52, 0.90)	→
>= 75	105 (39)	14.26 (9.86, 16.59)	38 (49)	11.02 (6.90, 13.77)	0.84 (0.54, 1.31)	→
>= 85	403 (207)	14.26 (12.19, 16.79)	147 (196)	11.24 (9.33, 12.71)	0.72 (0.57, 0.91)	→
Sex						
Male	680 (210)	14.42 (13.11, 16.79)	261 (349)	10.78 (9.72, 11.96)	0.67 (0.56, 0.80)	→
Female	275 (99)	14.39 (11.24, 16.43)	101 (133)	12.09 (9.82, 13.08)	0.78 (0.59, 1.02)	→
Race						
Asian	236 (75)	16.10 (13.77, 23.06)	90 (117)	11.48 (8.48, 13.93)	0.63 (0.46, 0.85)	→
White	655 (216)	14.00 (12.19, 16.23)	246 (327)	11.07 (9.95, 12.39)	0.71 (0.59, 0.86)	→
Other	64 (18)	9.79 (5.36, 23.92)	26 (38)	10.55 (7.56, 13.73)	0.93 (0.53, 1.71)	→
Primary Tumor Location at Initial Diagnosis						
GEJ Cancer (A)	170 (53)	14.19 (11.76, 20.50)	57 (86)	13.08 (10.84, 16.23)	0.84 (0.57, 1.22)	→
Gastric Cancer	667 (219)	14.96 (13.14, 16.59)	259 (334)	10.48 (9.00, 11.96)	0.66 (0.55, 0.79)	→
Esophageal Adenocarcinoma (3)	118 (37)	11.24 (8.38, 16.79)	46 (62)	11.27 (8.48, 12.91)	0.78 (0.53, 1.21)	→
Disease Stage at Initial Diagnosis						
Stage I/II	46 (12)	14.45 (7.13, N.A.)	22 (27)	12.58 (7.00, 17.05)	0.66 (0.33, 1.33)	→
Stage III	131 (43)	15.87 (11.76, 20.04)	46 (65)	12.09 (10.78, 15.74)	0.72 (0.48, 1.10)	→
Stage IV	778 (254)	14.16 (12.39, 16.30)	294 (389)	10.81 (9.66, 11.96)	0.70 (0.59, 0.82)	→
Not Reported	2 (0)	N.A.	0 (1)	N.A.		→
Disease Status						
Locally Recurrent/Advanced	40 (9)	23.92 (12.09, N.A.)	17 (21)	11.56 (6.90, 16.23)	0.34 (0.14, 0.78)	→
Metastatic	915 (300)	14.26 (12.94, 15.97)	345 (461)	11.07 (9.92, 12.09)	0.72 (0.61, 0.84)	→
Prox Surgery Related to Current Cancer						
Yes	202 (59)	16.23 (14.29, 20.17)	74 (103)	12.85 (11.10, 15.74)	0.70 (0.50, 0.99)	→
No	753 (250)	13.83 (11.86, 15.97)	288 (377)	10.48 (9.30, 11.63)	0.69 (0.59, 0.82)	→
Prox Radiotherapy						
Yes	86 (34)	9.79 (5.62, 13.96)	30 (42)	12.25 (10.94, 16.46)	1.34 (0.82, 2.20)	→
No	689 (275)	15.5 (13.57, 16.72)	332 (440)	10.84 (9.76, 12.09)	0.65 (0.56, 0.77)	→



Lauren Classification	Intv + Chemo		Chemo		Unstratified	
	N of Events (N of Subjects)	HR (95% CI)	N of Events (N of Subjects)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI) Intv + Chemo vs. Chemo
Intestinal Type	347 (122)	16.79 (13.96, 20.77)	27 (176)	2.48 (1.078, 12.54)	0.69 (0.53, 0.90)	→
D/Dise Type	278 (95)	13.11 (9.69, 16.15)	109 (141)	10.48 (7.38, 12.53)	0.73 (0.55, 0.97)	→
Mixed	67 (25)	14.16 (9.82, 17.15)	22 (30)	3.17 (1.002, 15.70)	0.86 (0.49, 1.53)	→
Unknown	265 (85)	14.19 (11.24, 16.86)	104 (135)	9.92 (7.99, 11.59)	0.65 (0.48, 0.86)	→
WHO Histologic Classification Presence of Signet Ring Cell						
Yes	14 (4)	12.06 (6.61, 15.51)	37 (149)	9.00 (6.97, 12.53)	0.71 (0.49, 1.03)	→
No	814 (254)	15.11 (13.34, 16.79)	305 (413)	11.27 (10.05, 12.52)	0.69 (0.59, 0.82)	→
TNM Classification Metastases						
NO	37 (9)	16.85 (10.25, N.A.)	16 (19)	2.25 (0.90, 17.31)	0.48 (0.21, 1.09)	→
NI	869 (284)	14.16 (12.32, 15.97)	328 (441)	1.10 (0.99, 12.49)	0.74 (0.63, 0.86)	→
Unknown/Mx	12 (3)	22.19 (6.63, N.A.)	3 (4)	1.45 (0.24, N.A.)		→
Not Reported	37 (1)	20.50 (10.87, N.A.)	15 (18)	7.20 (5.29, 13.14)	0.32 (0.14, 0.73)	→
At least One Target Lesion per 30CR						
Yes	770 (248)	14.19 (12.32, 16.23)	299 (391)	10.64 (9.40, 11.37)	0.66 (0.57, 0.80)	→
No	156 (54)	14.38 (11.76, 18.83)	35 (76)	2.96 (1.02, 15.74)	0.81 (0.56, 1.18)	→
Not Reported	29 (7)	25.66 (4.70, N.A.)	6 (15)	9.06 (6.89, 24.87)	0.56 (0.16, 1.73)	→
Number of Organs with Baseline Lesion Outside Primary Location (Gastric, Gastroesophageal Junction and Esophagus) per 30CR						
<= 1	196 (61)	16.39 (14.26, 19.84)	63 (97)	15.38 (12.88, 17.51)	0.83 (0.56, 1.17)	→
>= 2	759 (249)	13.83 (11.92, 15.94)	297 (385)	10.65 (9.30, 11.20)	0.67 (0.57, 0.79)	→
Time from Initial Disease Diagnosis to Randomization						
< 6 Months	305 (269)	14.16 (12.39, 16.30)	308 (406)	10.64 (9.40, 11.63)	0.67 (0.57, 0.80)	→
6 Months < 1 Year	30 (7)	10.32 (1.77, N.A.)	7 (21)	13.73 (11.24, 17.74)		→
>= 1 Year	120 (42)	15.64 (12.62, 19.52)	37 (55)	12.51 (10.15, 16.04)	0.84 (0.54, 1.31)	→
Peritoneal Metastases						
Yes	197 (82)	11.37 (7.69, 13.60)	81 (96)	8.25 (6.18, 10.12)	0.81 (0.59, 1.10)	→
No	729 (220)	15.67 (13.83, 17.81)	273 (371)	11.56 (10.68, 12.58)	0.66 (0.55, 0.79)	→
Not Reported	29 (7)	25.66 (4.70, N.A.)	8 (15)	15.09 (8.89, 24.87)	0.56 (0.16, 1.73)	→
Liver Metastases						
Yes	408 (125)	13.08 (11.24, 16.10)	172 (217)	9.82 (8.15, 11.37)	0.63 (0.50, 0.80)	→
No	516 (177)	15.31 (13.57, 17.91)	182 (230)	11.56 (10.64, 12.98)	0.76 (0.62, 0.94)	→
Not Reported	29 (7)	25.66 (4.70, N.A.)	8 (15)	15.09 (8.89, 24.87)	0.56 (0.16, 1.73)	→
ER-2 Status at Study Entry						
Positive	7 (0)	N.A.	3 (4)	13.34 (7.00, 19.10)		→
Negative	543 (184)	14.45 (13.14, 16.46)	189 (271)	13.14 (11.56, 14.42)	0.97 (0.71, 1.29)	→
Unknown	5 (1)	N.A. (2.34, N.A.)	2 (3)	3.58 (0.19, N.A.)		→
Not Reported	400 (124)	13.83 (11.14, 16.85)	166 (204)	8.48 (7.52, 9.65)	0.53 (0.42, 0.67)	→
Baseline Albumin						
< LLN	222 (82)	9.82 (7.52, 12.35)	86 (119)	8.25 (6.37, 9.33)	0.92 (0.60, 1.11)	→
>= LLN	696 (215)	16.13 (14.26, 18.00)	260 (347)	12.09 (11.07, 13.08)	0.56 (0.35, 0.79)	→
Not Reported	35 (12)	12.12 (7.39, 16.23)	14 (19)	9.13 (6.31, 16.62)	0.92 (0.38, 1.78)	→
Microsatellite Instability						
MS-H	34 (7)	N.A. (5.39, N.A.)	12 (15)	8.80 (3.71, 16.45)	0.33 (0.12, 0.87)	→
MS-S	845 (279)	14.39 (13.04, 16.23)	315 (423)	11.14 (10.15, 12.48)	0.73 (0.62, 0.85)	→
Invalid	14 (5)	11.37 (3.38, 18.83)	7 (9)	14.14 (6.34, 19.32)		→
Not Reported	6 (16)	11.79 (9.28, 14.39)	30 (35)	10.25 (6.67, 12.71)	0.52 (0.34, 1.13)	→
Pylori						
Yes	126 (39)	16.33 (14.74, 24.37)	50 (61)	12.16 (9.89, 14.41)	0.54 (0.42, 0.71)	→
No	606 (199)	13.88 (12.09, 15.51)	232 (319)	11.07 (9.72, 12.39)	0.78 (0.64, 0.94)	→
Unknown	220 (7)	15.64 (12.62, 21.62)	80 (103)	11.24 (7.86, 12.91)	0.57 (0.41, 0.79)	→
Not Reported	0 (1)	N.A.	0 (1)	N.A.		→
Tumor Cell 20-L1 Status						
< 1%	724 (245)	14.19 (12.35, 16.10)	269 (361)	11.56 (10.34, 12.85)	0.75 (0.63, 0.90)	→
>= 1%	230 (64)	16.23 (11.76, 23.72)	92 (122)	8.77 (6.34, 11.24)	0.56 (0.40, 0.77)	→
Indeterminate/Unvaluable/Not Reported	0 (0)	N.A.	1 (1)	12.25 (N.A., N.A.)		→



El HR no se calcula para la categoría de subgrupos (excepto edad, raza, región y sexo) con menos de 10 sujetos por grupo de tratamiento.

(A) El cáncer de la unión gastroesofágica representa pacientes con diagnóstico de UGE y tipo II o III de Siewert-Stein o desconocido.

(B) El adenocarcinoma de esófago representa pacientes con diagnóstico EAC o cáncer de la unión gastroesofágica con Siewert-Stein tipo I.

(C) Los factores de estratificación se basan en la fuente CRF, no en IRT.

El valor basal del cuestionario FACT-Ga fue similar entre los dos brazos de tratamiento. Se observaron mejoras desde el basal en todas las evaluaciones. La diferencia de mínimos cuadrados favoreció al grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia, pero no llegó a la diferencia mínima relevante. Sin embargo, hay que tener en cuenta el posible sesgo debido al diseño abierto del estudio¹⁷. La actualización de datos del estudio Check-Mate 649 tras un seguimiento mínimo de 24 meses proporcionó datos de calidad de vida similares al del análisis inicial²³.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Si bien se observó un beneficio estadísticamente significativo en la rama de tratamiento nivolumab+quimioterapia sobre la quimioterapia en términos de SG y SLP en la población de pacientes aleatorizados, existe interacción según este factor, y el efecto parece detectarse solamente en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 . En pacientes con PD-L1 CPS < 5 no se observó beneficio clínicamente significativo de la combinación nivolumab+quimioterapia vs. quimioterapia y fue peor tolerada que la quimioterapia sola. Por tanto, la indicación se ha restringido a pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 .

Los pacientes con HER2 positivo no pudieron participar en el estudio. Sin embargo, hubo 643 (40,7%) pacientes con HER2 indeterminado. Aunque se espera que la mayoría de estos pacientes sean negativos para HER2 según la prevalencia esperada de positividad para HER2 en la población diana prevista²⁴⁻²⁸, esto no se ha confirmado. En ausencia de dicha confirmación, no se puede sacar ninguna conclusión sobre si los pacientes HER2 positivos también podrían beneficiarse de la adición de nivolumab al tratamiento de quimioterapia. Este aspecto se ha reflejado en la redacción de la indicación del fármaco en la ficha técnica. Para demostrar el efecto de la adición de nivolumab a quimioterapia en pacientes HER2 positivos, se habría requerido un diseño de estudio diferente, con un comparador que incluyera trastuzumab.

Evaluaciones por otros organismos

El 16 de abril de 2021, la FDA en Estados Unidos (Food and Drug Administration) aprobó nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina+ platino para el cáncer gástrico avanzado o metastásico, el cáncer de la UGE y el ADC de esófago²⁹.

Para la combinación de nivolumab con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina en ADC gástrico, de la UGE o de esófago avanzado o metastásico HER2-negativo no tratado, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha iniciado un informe [ID1465] que se encuentra en elaboración [GID-TA10352]³⁰.

El Comité Pancanadiense de Revisión de Medicamentos Oncológicos (pERC) del CADTH (Canada's Drugs and Health Technology Agency) ha recomendado el tratamiento con nivolumab en combinación con quimioterapia (fluoropirimidina y platino) para el tratamiento de pacientes adultos con ADC gástrico, de la UGE o de esófago avanzado o metastásico HER2-negativo durante un máximo de 24 meses, en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo, que no tengan contraindicaciones para la inmunoterapia, con buen estado funcional y sin metástasis cerebrales activas³¹.

Seguridad^{16,18}

Los datos de seguridad de nivolumab+quimioterapia en pacientes con ADC gástrico, gastroesofágico o esofágico avanzado o metastásico provienen de 782 pacientes con un seguimiento mínimo de 12,1 meses. La mediana de duración del tratamiento fue de 6,75 meses en el grupo de nivolumab+quimioterapia y de 4,86 meses en el grupo de quimioterapia¹⁸. La actualización de los datos de seguridad con un seguimiento mínimo de 24 meses no identificó nuevas señales de seguridad²³.

En el conjunto de datos de nivolumab+quimioterapia los acontecimientos adversos (AA) más frecuentes fueron neuropatía periférica (53%), náuseas (48%), fatiga (44%), diarrea (39%), vómitos (31%), disminución del apetito (29%), aumento de la lipasa (11%), dolor abdominal (27%), estreñimiento (25%), dolor musculoesquelético (20%), fiebre (19%), erupción cutánea (18%), estomatitis (17%), síndrome de eritrodismestesia palmoplantar (13%), tos (13%), edema (incluido edema periférico) (12%), cefalea (11%) e infección del tracto respiratorio superior (10%).

La incidencia de AA de grado 3-5 fue del 76% para nivolumab en combinación con quimioterapia frente al 64% para la quimioterapia sola.

Se informaron AA de cualquier grado que llevaron a la interrupción del tratamiento en el 47,4% de los sujetos del grupo nivolumab+quimioterapia y en el 32,7% de sujetos del grupo de solo quimioterapia.

Los AA más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento en el grupo de nivolumab+quimioterapia (independientemente de la causalidad) fueron la neuropatía periférica (7,8%), progresión de la enfermedad (4,7%) y la neuropatía sensorial periférica (4,5%). En el grupo de solo quimioterapia fueron neuropatía periférica (5,3%), neuropatía sensorial periférica (4,7%) y progresión de la enfermedad (3,7%).

Los AA graves (por sus siglas en inglés, SAEs) fueron numéricamente más altos con nivolumab+quimioterapia (54,1%) frente a solo quimioterapia (43,7%). Se notificaron SAEs de grado 3-4 en el 35,9% de sujetos del grupo nivolumab+quimioterapia frente al 29,9% de sujetos del grupo quimioterapia. Los SAEs notificados con más frecuencia para la rama nivolumab+quimioterapia fueron: progresión de la enfermedad (13,9%), vómitos (3,2%) y anemia (3,1%). En la rama quimioterapia, los SAEs más frecuentes fueron: progresión de la enfermedad (11,7%), vómitos (3,1%) y disfagia (2,1%).

En cuanto a AA mediados por el sistema inmune, en pacientes tratados con nivolumab 240 mg o 360 mg en combinación con quimioterapia en ADC gástrico, de la UGE o de esófago, la incidencia de neumonitis incluyendo enfermedad pulmonar intersticial fue del 5,1% (40/782). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,3% (18/782), 1,4% (11/782) y 0,4% (3/782) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 23,9 semanas (rango: 1,6-96,9). La resolución se produjo en 28 pacientes (70%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 10,1 semanas (rango: 0,3+- 121,3+). Con relación a otras reacciones adversas inmunomediadas en pacientes tratados con nivolumab 240 mg o 360 mg en combinación con quimioterapia en ADC gástrico, de la UGE o de esófago, destacan la diarrea o colitis (incidencia del 33,5%), anomalías en la función hepática (26%), nefritis o insuficiencia renal (3,3%), trastornos tiroideos (12,3%), erupción cutánea (27,4%), reacciones o hipersensibilidad a la perfusión (14,2%).

Durante el estudio se recogieron otros AA de especial interés que no cumplían con los criterios para ser calificados como AA inmunomediados. Se incluyeron las siguientes categorías: desmielinización, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, pancreatitis, uveítis, encefalitis, miocarditis, enfermedad de injerto contra huésped y miositis/rabdomiólisis. Dichos efectos fueron poco frecuentes en ambos grupos de tratamiento: 1,0% en el grupo de nivolumab+quimioterapia y 0,5% en el grupo de quimioterapia.

A partir del corte de la base de datos del 10 de julio de 2020, el número de sujetos tratados que murieron en el grupo de nivolumab+quimioterapia fue numéricamente menor que en el grupo de quimioterapia. La progresión de la enfermedad fue la causa más común de muerte en ambos grupos. En la actualización de seguridad con un seguimiento mínimo de 24 meses, se comunicaron 16 muertes relacionadas con el tratamiento con nivolumab más quimioterapia (4 neumonitis, 2 neutropenia febril o fiebre neutropénica e infarto cerebral agudo, coagulación intravascular diseminada, hemorragia gastrointestinal, toxicidad gastrointestinal, infección, mucositis intestinal, trombosis mesentérica, neumonía, shock séptico y accidente cerebrovascular, un caso cada uno) y 5 muertes relacionadas con quimioterapia (astenia e hipoxia severa, diarrea, pancitopenia, neumonitis y tromboembolismo pulmonar, un caso cada uno)²³. Los AA relacionados con el tratamiento de grado 3-4 ocurrieron en el 60% y el 45% de los pacientes con nivolumab más quimioterapia versus quimioterapia, principalmente neutropenia. Los AA que llevaron a la interrupción del tratamiento se informaron en el 38% y el 25% de los pacientes en los grupos de nivolumab más

quimioterapia versus quimioterapia, respectivamente, los AA graves de cualquier grado en el 22 % y 12%, respectivamente. Los AA mediados por el sistema inmune fueron en general de grado 1 o 2, y los de grado 3 o 4 se informaron en $\leq 5\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab más quimioterapia²³.

Valoración del beneficio clínico

El beneficio de nivolumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del ADC gástrico, de la UGE y de esófago en fase avanzada o metastásica fue evaluada en un ensayo clínico de fase III "CheckMate 649"¹⁷, mostrando una SG y SLP superior en pacientes con una PD-L1 CPS ≥ 5 . Sin embargo, se observaron mayor número de efectos adversos en los pacientes del grupo de tratamiento de nivolumab+quimioterapia, sin impacto en la calidad de vida.

La escala ESMO-MCBS v1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso se aplicaría el formulario 2a, para terapias no curativas cuyo objetivo principal es SG y con medianas de SG con el tratamiento estándar ≤ 12 meses, ganancia en supervivencia $\geq 3,3$ meses, con el que se obtiene una puntuación de "4"³². Los resultados del estudio Fase III CheckMate 649 muestran en la población con PD-L1 CPS ≥ 5 , una mediana de SG en el brazo de nivolumab/quimioterapia de 14,4 meses y de 11,1 meses en el brazo control, AA de grado 3-4 del 59% en brazo experimental y del 44% en el brazo control, con mantenimiento de la calidad de vida. Los niveles 4 y 5 de la escala ESMO-MCBS v.1.1 (de 5 puntos), corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico. De los pacientes que han sido tratados con 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-medamento en diferentes ensayos clínicos, el 8,8% dio positivo para anticuerpos anti-medamento emergentes del tratamiento y el 0,3% dio positivo por anticuerpos neutralizantes¹⁶. La administración de nivolumab con quimioterapia en el estudio CheckMate 649 no afectó la inmunogenicidad de nivolumab.

Discusión

Las guías europeas y españolas más recientes publicadas para el manejo del ADC de esófago, gástrico o de la UGE avanzado o metastásico, publicadas antes de la autorización de nivolumab en este contexto, recomiendan el tratamiento quimioterápico basado en fluoropirimidina+platino en pacientes con buen estado funcional¹³⁻¹⁵, si bien, la combinación de docetaxel con fluoropirimidina+platino podría ser más activa que la combinación fluoropirimidina+platino en pacientes "fit" que precisan una respuesta rápida, pero con mayor toxicidad que cuestiona su utilización¹⁴. Asimismo, se recomienda terapia dirigida con un

tratamiento que contenga trastuzumab (junto con la quimioterapia) en los adenocarcinomas HER2 positivos. No hay recomendaciones sobre terapia dirigida en adenocarcinomas HER2 negativos en las guías publicadas actualmente por la Sociedad Europea y Sociedad Española de Oncología Médica, anteriores a la autorización de la inmunoterapia.

Nivolumab ha sido autorizado en combinación con quimioterapia por la European Medicines Agency (EMA), para el tratamiento del ADC de esófago, gástrico o de la UGE avanzado irreseccable o metastásico, con expresión de PD-L1 (CPS) ≥ 5 y HER2 negativo en primera línea, en base a los resultados del ensayo fase III, aleatorizado y multicéntrico "CheckMate 649"¹⁷. El ensayo fue abierto, pero considerando que las co-variables primarias SG y SLP fueron evaluadas por un comité de revisión independiente ciego, se considera aceptable. Por otra parte, los criterios de inclusión y exclusión del estudio son adecuados. Los pacientes se incluyeron independientemente de la expresión de PD-L1, sin embargo, se requería tejido tumoral para la determinación de la expresión de PD-L1 por un laboratorio central.

Las recomendaciones de tratamiento para los ADC de esófago, gástricos y de la UGE avanzados o metastásicos, son similares, por lo que la inclusión de estos diferentes tipos de tumores en el estudio se considera también adecuada. Los regímenes que incluyen compuestos de platino (oxaliplatino o cisplatino) más fluoropirimidina (capecitabina, fluorouracilo) se consideran el tratamiento de primera línea estándar en pacientes HER2 negativos, cuando se inició el estudio. Por tanto, la elección del comparador y las dosis utilizadas se considera adecuada.

El estudio CA209649 sufrió múltiples enmiendas al protocolo, algunos de ellos de especial relevancia como los tratamientos recibidos, los factores de estratificación, los tamaños muestrales, la variable principal o la población primaria de eficacia. Inicialmente los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir nivolumab + ipilimumab durante 4 ciclos seguidos de monoterapia con nivolumab; nivolumab más quimioterapia (CAPOX o FOLFOX) o quimioterapia (CAPOX o FOLFOX). Según el protocolo, el investigador podía elegir entre capecitabina o fluorouracilo, según los estándares locales. El grupo de nivolumab más ipilimumab se cerró para la inscripción por recomendación del comité de seguimiento de datos (Data Monitoring Committee, DMC, por sus siglas en inglés) debido a una mayor tasa de muerte temprana y toxicidad, aunque los sujetos asignados a este brazo siguieron recibiendo tratamiento con los fármacos del estudio según el protocolo. Este brazo de tratamiento tras un seguimiento mínimo de 35,7 meses, la SG no cumplió con el límite preespecificado para la significación estadística en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (mediana de SG de 11,2 meses (IC 95%: 9,2, 13,4) con nivolumab+ipilimumab frente a 11,6 meses (IC 95%: 10,1, 12,7) con quimioterapia, HR 0,89; IC 96,5%: 0,71, 1,10; $p = 0,2302$)²³.

Nivolumab se administró a una dosis de 360 mg cada 3 semanas cuando se administró en combinación con CAPOX (capecitabina + oxaliplatino) y en una dosis de 240 mg cada 2 semanas cuando se administró en combinación con FOLFOX (oxaliplatino + leucovorina +

fluorouracilo). El tratamiento con nivolumab continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. Los factores de estratificación incluyeron el régimen de quimioterapia (CAPOX frente a FOLFOX), expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ o indeterminado), región (Asia frente a América del Norte frente al resto del mundo) y ECOG (0 frente a 1) que se consideran adecuados, así como la elección de los criterios de valoración primarios y secundarios.

Entre las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, la mediana de edad fue de 62 años (con un rango de los 18 a los 90 años de edad y un 11% ≥ 75 años, el 71% eran hombres y el 69% eran de raza blanca. Las características de los pacientes incluidos en el estudio estaban bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio "CheckMate 649" son similares a los pacientes potencialmente candidatos al tratamiento con nivolumab en la población europea, por lo que cabe esperar que el fármaco presente una eficacia y seguridad similar cuando se administre una vez autorizada la comercialización del fármaco.

Nivolumab + quimioterapia ha obtenido mejores resultados de eficacia, frente al actual tratamiento estándar, ha demostrado mejorar la SG y la SLP en pacientes seleccionados: HER2 negativos cuyos tumores expresen PD-L1 con un CPS ≥ 5 , por lo que solamente los pacientes que cumplan estos requisitos serían candidatos al tratamiento con nivolumab.

La mediana de SG fue de 14,4 vs, 11,1 meses (para nivolumab en combinación con quimioterapia y para quimioterapia, respectivamente (HR = 0,71; IC 98,4%: 0,59-0,86; $p < 0,0001$) y la mediana de SLP fue de 7,69 vs. 6,05 meses, respectivamente (HR = 0,68; IC 98%: 0,56-0,81; $p < 0,0001$). Los resultados fueron observados en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 , sin observarse un claro beneficio en pacientes con PD-L1 CPS < 5 (18), resultados que se confirmaron en la actualización posterior tras un seguimiento mínimo de 24 meses²³.

Los pacientes con resultado del marcador HER2 positivo fueron excluidos del estudio. Sin embargo, debido a que las pruebas de HER2 podrían no haberse realizado de forma rutinaria en todos los centros que participaron en el estudio, se permitió la inclusión de pacientes con estado de HER2 desconocido. Es importante destacar que la proporción de estos pacientes (alrededor del 40%) se equilibró entre los grupos de tratamiento. Sobre la base de la incidencia conocida de tumores que sobre-expresan HER2 en el CG y el cáncer de la UGE (alrededor del 20%), se espera que la mayoría de los pacientes sin estado de HER2 informado en este estudio fueran HER2 negativos.

Desde el punto de vista de la seguridad, la combinación nivolumab+quimioterapia en el ensayo CheckMate 649, fue peor tolerada que el tratamiento con solo quimioterapia, aunque sin impacto en la calidad de vida, con mayor número de AA relacionados con el fármaco (por todas las causas 99,2% vs. 98,0% y relacionadas con el fármaco 94,4% vs. 88,5%),

AA grado 3-4 (69,1% vs. 59,5%), AA graves (54,1% vs. 43,7%), muertes relacionadas con el fármaco debido a AA (1,5% vs. 0,5%), y AA que llevaron a discontinuación de tratamiento (47,4% vs. 32,7%). En el conjunto de datos de nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia en ADC gástrico, de la UGE o de esófago (n=782), con un seguimiento mínimo de 12,1 meses, las reacciones adversas más frecuentes (> 30%) fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea y vómitos. La mediana de duración del tratamiento fue de 6,75 meses (IC 95%: 6,11; 7,36) para nivolumab en combinación con quimioterapia y 4,86 meses (IC 95%: 4,47; 5,29) para la quimioterapia. En la actualización de seguridad con un seguimiento mínimo de 24 meses, se comunicaron 16 muertes relacionadas con el tratamiento con nivolumab más quimioterapia y 5 muertes relacionadas con la quimioterapia²³. Los AA relacionados con el tratamiento de grado 3-4 ocurrieron en el 60% y el 45% de los pacientes con nivolumab más quimioterapia versus quimioterapia, principalmente neutropenia. Los AA que llevaron a la interrupción del tratamiento se informaron en el 38% y el 25% de los pacientes en los grupos de nivolumab más quimioterapia versus quimioterapia, respectivamente²³. Los AA más frecuentes con nivolumab son los de tipo inmunológico, tal y como se ha visto en los ensayos realizados hasta el momento y fueron en general de grado 1 o 2, y los de grado 3 o 4 se informaron en ≤5% de los pacientes que recibieron nivolumab más quimioterapia. Dichos AA, aunque fatales en algunos casos, generalmente se controlan y desaparecen con la administración de tratamiento inmunosupresor.

La toxicidad de la combinación nivolumab+quimioterapia fue importante, aunque predecible y manejable con la administración del tratamiento adecuado. Debe valorarse en cada paciente con ADC esofágico, gástrico y de la UGE candidato a tratamiento la relación beneficio-riesgo de la combinación. No se han comunicado nuevos problemas de seguridad con nivolumab en este estudio, siendo el perfil de la combinación el esperado para cada uno de los componentes por separado.

En un ensayo de fase II/III, aleatorizado doble ciego en pacientes asiáticos con carcinoma gástrico o de la UGE avanzado irreseccable no tratado previamente o recurrente, HER 2 negativo (estudio ATTRACTION-4) se observaron diferencias estadísticamente significativas de nivolumab con quimioterapia frente a quimioterapia en SLP pero no en SG³³.

Por otro lado, pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de esófago (epidermoide y adenocarcinoma) o ADC de la UGE HER-2 negativo localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10³⁴. La autorización se basa en los resultados del estudio KEYNOTE 590, un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia que incluyó pacientes con cáncer de esófago (74% de epidemiología epidermoide) y ADC de la UGE Siewert tipo I avanzado o metastásico previamente no tratados. Las variables principales de eficacia fueron la SG y SLP evaluadas

por el investigador mediante los criterios RECIST 1.1, en pacientes con histología de células escamosas de esófago, con PD-L1 CPS ≥ 10 y en todos los pacientes. En el análisis intermedio para la variable SG en toda la población con PD-L1 CPS ≥ 10 mostró datos favorables para pembrolizumab + quimioterapia (mediana de SG 13,5 meses vs 9,4 meses con quimioterapia; HR=0,62 [IC95%0,49-0,78], $p < 0,0001$) y para la SLP (mediana de SLP de 7,5 meses vs. 5,5 meses (HR 0,51 [IC 95%: 0,41, 0,65]), $p < 0,0001$). Entre los 749 pacientes del ensayo KEYNOTE 590, el 25% tenía histología de adenocarcinoma (el 75% tenía carcinoma con histología de células escamosas); los resultados fueron similares para ambos subgrupos histológicos³⁴. En todos los pacientes aleatorizados a pembrolizumab en combinación con quimioterapia en comparación a la quimioterapia, la Hazard Ratio para la SG fue 0,73 (IC 95% 0,62-0,86) y para la SLP fue 0,65 (IC 95% 0,55-0,76)³⁴. La incidencia de reacciones adversas de grados 3-5 en pacientes con carcinoma de esófago fue del 86% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 83% con la quimioterapia sola. Las reacciones adversas más frecuentes con pembrolizumab son anemia, náuseas, fatiga, estreñimiento, neutropenia, diarrea, apetito disminuido y vómitos y reacciones adversas de tipo inmunológico³⁴.

Conclusión

El estudio CheckMate 649 de fase III, aleatorizado y abierto ha demostrado que añadir nivolumab al tratamiento estándar con quimioterapia 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 nivolumab+quimioterapia fue de 14,4 meses frente a 11,1 meses con quimioterapia 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, 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 nivolumab+quimioterapia fue peor tolerada y los pacientes presentaron más efectos adversos, también en las reacciones adversas más graves (grado 3-5), y más interrupciones del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos, si bien esta mayor toxicidad no tuvo impacto en calidad de vida. Los efectos adversos más frecuentes con nivolumab+quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, estreñimiento, dolor musculoesquelético, fiebre y erupción cutánea. Los efectos adversos más frecuentes con nivolumab son los relacionados con el sistema inmunitario, principalmente neumonitis (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial), colitis, hepatitis y nefritis y reacciones a la perfusión. Los efectos adversos graves fueron más frecuentes con la combinación nivolumab+ quimioterapia (54,1%) que con la quimioterapia solo (43,7%). No se dispone de datos en pacientes con un estado funcional basal ECOG ≥ 2 , metástasis del SNC no tratadas, con enfermedad auto-

inmune activa o condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica ni en pacientes con un estado positivo para HER2. Los pacientes con estado indeterminado de HER2 representaron el 40,3% de los pacientes.

Con los datos disponibles, nivolumab en combinación con quimioterapia (basada en fluoropirimidina+platino) es una opción adecuada de tratamiento en primera línea frente a la quimioterapia sola en aquellos pacientes con ADC esofágico, de la UGE y gástrico avanzados irreseables o metastásicos (excluyendo metástasis del SNC no tratadas) HER2 negativos con buen estado funcional cuyos tumores expresen PD-L1 con un CPS ≥ 5 . El tratamiento puede mantenerse hasta que se experimente toxicidad no aceptable o progresión documentada de la enfermedad o hasta un máximo de 24 meses.

La selección de pacientes para el tratamiento con nivolumab en esta indicación se debe confirmar mediante un test validado para determinar el CPS.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

Los Laboratorios Titulares, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GEPC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Afectados por Cáncer de Pulmón (AEACaP) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Resultados de eficacia en pacientes con PD-L1 CPS \geq 5 (CA209649).

	Nivolumab + quimioterapia (n = 473)	Quimioterapia (n = 482)
Seguimiento mínimo 19,4 meses^a		
Supervivencia Global		
Acontecimientos	344 (73%)	397 (82%)
Hazard ratio (IC del 95%)^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediana (IC del 95%) (meses)^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)
Supervivencia Libre de Progresión^d		
Acontecimientos	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Hazard ratio (IC)^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediana (IC del 95%) (meses)^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Tasa de Respuesta Objetiva, n^{d,e}	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(IC del 95%)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Respuesta Completa	12,2%	6,7%
Respuesta Parcial	47,9%	38,5%
Duración de la respuesta^{d,e}		
Mediana (IC del 95%) (meses)^c	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

-
- ^a Análisis descriptivo basado en el corte de datos: 04-enero-2021.
 - ^b Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.
 - ^c Estimado de Kaplan Meier.
 - ^d Confirmado por BICR.
 - ^e Basado en pacientes con enfermedad basalmente medible.

Referencias

1. 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>
2. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Stomach. Globocan 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
3. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2022. Disponible en: LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf.
4. Martín-Richard M, Díaz Beveridge R, Arrazubi V, et al. SEOM Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2016). ClinTranslOncol. 2016;18(12):1179-1186. doi:10.1007/s12094-016-1577-y
5. Arnal MJD, Arenas AF, Arbeloa AL. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World J Gastroenterol. 2015;21(26):7933-43
6. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). ClinTranslOncol. 2020;22(2):236-244. doi:10.1007/s12094-019-02259-9
7. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. Best Pract Res ClinGastroenterol 2006;20: 633-649
8. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. Br J Surg. 1999;86(4):529-535. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01082.x
9. McColl K. What is causing the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in the West and will it also happen in the East? J Gastroenterol. 2019;54:669-73
10. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Kardiocarcinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. Chirurg. 1987 Jan;58(1):25-32. German. PMID: 3829805.
11. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). ClinTranslOncol. 2020;22(2):236-244. doi:10.1007/s12094-019-02259-9
12. Yoon HH. Initial systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. Uptodate. Oct 2021
13. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, R. et al. Oesophageal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 5): v50-v57
14. Muro K, Lordick F, Tsushima T, Pentheroudakis G, Baba E, Lu Z, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2019 Jan 1;30(1):34-43. doi: 10.1093/annonc/mdy498. PMID: 30475943.
15. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). ClinTranslOncol. 2020;22(2):236-244. doi:10.1007/s12094-019-02259-9
16. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf

17. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40. doi:10.1016/S0140-6736(21)00797-2
18. EPAR Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0096-epar-assessment-report-variation_en.pdf
19. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2019 Feb 10;37(5):443]. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2836-2844
20. Kulangara K, Guerrero L, Posch A, et al. Investigation of PD-L1 expression and response to pembrolizumab (pembro) in gastric cancer (GC) and cervical cancer (CC) using combined positive score (CPS) and tumor proportion score (TPS). *J Clin Oncol* 2018; 36: 4065
21. Lei M, Siemers N, Pandya D, et al. Association of PD-L1 combined positive score and immune gene signatures with efficacy of nivolumab (NIVO)±ipilimumab (IPI) in patients with metastatic gastroesophageal cancer (mGEC). *Cancer Res* 2019; 79: 2673 (abstr)
22. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 123–33
23. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 2022; 603 (7903): 942–948. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04508-4>. Epub ahead of print. PMID: 35322232
24. Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes—a systematic review. *Int J Cancer* 2012; 130: 2845–56
25. Hsu JT, Chen TC, Tseng JH, et al. Impact of HER-2 overexpression/amplification on the prognosis of gastric cancer patients undergoing resection: a single-center study of 1,036 patients. *Oncologist* 2011; 16: 1706–13
26. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA international collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012; 23: 2656–62
27. Sheng WQ, Huang D, Ying JM, et al. HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four Chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance. *Ann Oncol* 2013; 24: 2360–64.
28. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 476–84.
29. Highlights of prescribing information, FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125554s091lbl.pdf
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated HER2-negative advanced gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma [ID1465]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10352>. (Acceso abril 2022).

31. Canada's Drug and Health Technologies Agency (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Nivolumab (Opdivo). Journal of Health Technologies CADTH Reimbursement Recommendation Nivolumab (Opdivo). March 2022. Volumen 2. Issue 3. Disponible en:
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0259%20Opdivo%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf>.
(Acceso abril 2022).
32. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2340–66.
33. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23: 234-247.
34. Ficha técnica de KEYTRUDA® (pembrolizumab). Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024001/FT_1151024001.pdf