

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-160/V1/08092023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER-2 negativo avanzado irresecable o metastásico en primera línea

Fecha de publicación: 08 de septiembre de 2023

## Introducción

El cáncer de esófago (CE) es el octavo cáncer más frecuente a nivel mundial respecto a incidencia (excluyendo los tumores cutáneos no melanoma), representando el 3,1% de todos los tumores y la sexta causa más frecuente de muerte por cáncer en 2020<sup>1,2</sup>. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación aproximada de entre 3 y 10 hombres por cada mujer, dependiendo del área geográfica. La tasa de estandarización por edad por 100.000 en 2020 entre hombres y mujeres fue de 9,3 y 3,6, respectivamente<sup>3</sup>. El riesgo aumenta con la edad, alcanzando su punto máximo en la séptima y octava década de la vida, siendo la media de edad de 67 años en el momento del diagnóstico. Su incidencia presenta grandes variaciones geográficas, siendo las áreas con prevalencia más elevada el sudeste de África, Irán, India y China con unas tasas de incidencia de hasta 20-30 casos/100.000 habitantes.

En España, el CE es el sexto tumor más frecuente del aparato digestivo situándose por detrás del cáncer colorrectal, pancreático, gástrico, hepático y de vesícula biliar<sup>4</sup>. En 2020 se notificaron 1.823 muertes (1.461 en hombres y 362 en mujeres) en España por CE. La incidencia estimada para 2022 es de 2.249 casos (1.861 en hombres y 388 en mujeres)<sup>2</sup>.

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

Se han descrito dos subtipos histológicos principales de CE: el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma, que se diferencian por su patogenia, localización del

tumor y pronóstico y representan el 90% de los casos de cáncer de esófago en todo el mundo<sup>5,6</sup>. La mayoría de los carcinomas de células escamosas de esófago (CCEE), se localizan en el tercio proximal y medio, mientras que el adenocarcinoma (AC) es más frecuente en el tercio distal del esófago y en la unión gastroesofágica (UGE)<sup>7</sup>. Dependiendo de sus características anatómo-topográficas, basadas en la localización del centro del tumor, el adenocarcinoma de la UGE se divide a su vez en tres subtipos, según la clasificación modificada de Siewert, para los cuales el abordaje quirúrgico difiere: tipo I, con su epicentro en el esófago distal entre 5 y 1cm por encima de la UGE; tipo II, con su epicentro entre 1cm por encima y 2 cm por debajo de la UGE; y tipo III, con su epicentro en el cardias entre 2 y 5 cm por debajo de la UGE, en tumores que se extienden a la propia UGE<sup>5</sup>.

El CCEE es el CE más frecuente, en especial en los países orientales, en Europa del Este y en Asia<sup>8</sup>; representa aproximadamente el 60% de todos los casos de CE diagnosticados en Europa. Alrededor del 40% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica<sup>9,10</sup>.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de CCEE son el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol<sup>11</sup>, mientras que el adenocarcinoma y el cáncer de la UGE ocurren con mayor frecuencia en pacientes con reflujo gastroesofágico crónico y en personas obesas. La obesidad y el tabaquismo están implicados en el 65-70% de los casos<sup>9,10</sup>.

Se consideran factores pronósticos, 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 y el estado funcional del paciente (PS, *performance status*, por sus siglas en inglés)<sup>4</sup>.

En la actualidad, los pacientes con cáncer de esófago o adenocarcinoma de la UGE HER2 negativo en estadio localmente avanzado, irreseccable o metastásico tienen un pronóstico desfavorable y no tienen opciones de tratamiento curativo. Los objetivos del abordaje terapéutico se centran en el alivio de los síntomas y la mejora de la calidad de vida, tratando igualmente de prolongar la supervivencia del paciente. El tratamiento estándar de primera línea en pacientes con buen estado funcional y sin comorbilidades significativas es la quimioterapia (QT) combinada basada en platino (cisplatino u oxaliplatino) y una fluoropirimidina (5-fluorouracilo o capecitabina). Algunos pacientes pueden además ser candidatos a tratamientos localizados con radioterapia (incluida radiación externa o braquiterapia), o terapias endoscópicas, como stents, y a cirugía paliativa para el tratamiento sintomático de la obstrucción y la disfagia. No hay evidencia de que una combinación de terapia dual sea más efectiva que otra. Oxaliplatino presenta menor toxicidad, mejor perfil de tolerabilidad y un tiempo de infusión más corto que el cisplatino y, generalmente, se suele utilizar como alternativa. En algunas ocasiones el 5-fluorouracilo (5-FU) se sustituye por capecitabina (fluoropirimidina de administración oral)

siempre y cuando el paciente no presente disfagia. Recientemente ha sido aprobado también nivolumab en combinación con QT o con ipilimumab (esta última solo en CCEE) en pacientes con cáncer de esófago o de la UGE que presenten PD-L1 (TPS)>1% (en CCEE) o PD-L1(CPS)≥5 (en adenocarcinoma), tras haber mostrado beneficio en la supervivencia global (SG) sobre QT en los ensayos clínicos pivotaes<sup>12</sup>.

En la tabla 1 del anexo se muestran las opciones de tratamiento con sus características diferenciales comparadas.

## **Pembrolizumab (Keytruda®)**

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, ha sido autorizado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER2-negativo localmente avanzado, irreseccable o metastásico, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con CPS≥10<sup>13</sup>.

Pembrolizumab se presenta en viales de 4 ml como concentrado para solución de perfusión de 25 mg/ml. La dosis recomendada en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. El tratamiento se debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme ésta. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual<sup>13</sup>.

## **Farmacología**

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD 1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha demostrado que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas. Pembrolizumab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD 1, unido a PD L1 y PD L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral<sup>13</sup>.

## Eficacia

Los datos de eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la UGE HER-2 negativo localmente avanzado, irresecable o metastásico, en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con  $CPS \geq 10$ , proceden del ensayo clínico de fase III KEYNOTE-590. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de superioridad frente a placebo en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-fluorouracilo [5-FU]).

El ensayo incluyó pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con diagnóstico histológico o citológico confirmado de CCEE o adenocarcinoma de esófago localmente avanzado, irresecable o metastásico, o adenocarcinoma de la UGE Siewert tipo 1 avanzado/metastásico. Los pacientes debían tener enfermedad medible según los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST versión 1.1 y un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) PS de 0 a 1.

Se excluyeron del estudio los pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado resecable o potencialmente curable con radioterapia, los pacientes con adenocarcinoma de la UGE Siewert tipo 1 HER-2 positivo y los pacientes que habían recibido tratamiento previo para CCEE o adenocarcinoma localmente avanzado/metastásico o adenocarcinoma de la UGE Siewert tipo 1 avanzado/metastásico. Tampoco se incluyeron en el estudio pacientes con cáncer adicional en progresión o que requiriesen tratamiento activo, ni pacientes con metástasis activa del sistema nervioso central y/o meningitis carcinomatosa. Los pacientes con metástasis cerebrales previamente tratadas se incluyeron siempre que cumplieran criterios específicos. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune activa que hubieran requerido tratamiento sistémico en los dos últimos años, los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia o que estuvieran recibiendo terapia crónica con esteroides sistémicos o cualquier otra forma de terapia inmunosupresora dentro de los 7 días previos a la primera dosis del tratamiento del ensayo o con antecedentes de trasplante de órganos, incluido el trasplante alogénico de células madre. Además, se excluyeron los pacientes con antecedentes de neumonitis no infecciosa que requirieron esteroides o con neumonitis actual, pacientes con infección activa que requiriese tratamiento sistémico y pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con un medicamento anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2 o con un medicamento dirigido a otro receptor co-inhibidor de células T, así como a los pacientes que hubiesen participado previamente en un ensayo clínico con pembrolizumab (MK-3475).

Un total de 749 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir pembrolizumab 200 mg administrado por vía intravenosa cada 3 semanas ( $n=373$ ) en combinación con quimioterapia (cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> administrado por vía intravenosa cada 3 semanas

hasta 6 ciclos y 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> administrado por vía intravenosa del día 1 al día 5 cada 3 semanas o según el estándar local para la administración de 5-FU) o placebo (solución salina) cada 3 semanas en combinación con quimioterapia (n=376). El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad (evaluada por el investigador de acuerdo con criterios RECIST 1.1), hasta toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab mas allá de la progresión se permitió si el paciente presentaba estabilidad clínica y hasta confirmación de la primera evidencia radiográfica de progresión al menos 4 semanas después, con imágenes repetidas. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 9 semanas.

La aleatorización se estratificó por región geográfica (Asia vs. resto del mundo), histología del tumor (CCEE vs. adenocarcinoma) y por estado funcional ECOG (0 vs. 1). No se llevó a cabo ninguna estratificación en función de la expresión tumoral de PD-L1, pero se recogieron muestras de tejido para su determinación y cuantificación.

Las variables primarias de eficacia fueron:

- La supervivencia global (SG), jerarquizada en los pacientes con CCEE con expresión tumoral PD-L1 CPS $\geq$ 10, los pacientes con CCEE, todos los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 CPS $\geq$ 10 y en todos los sujetos aleatorizados.
- La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador según criterios RECIST versión 1.1, jerarquizada en pacientes con CCEE, en todos los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 CPS  $\geq$  10 y en todos los sujetos aleatorizados.

Como variable secundaria clave se incluyó la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador según criterios RECIST versión 1.1. Otras variables secundarias fueron la duración de la respuesta (DR), definida como el tiempo entre la primera respuesta confirmada y la progresión documentada o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero, evaluada por el investigador según criterios RECIST versión 1.1; la evaluación del perfil de seguridad y tolerabilidad y la evaluación de los cambios con respecto al nivel basal en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mediante el cuestionario europeo específico para cáncer EORTC QLQ-OES-30 de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* y su módulo específico para cáncer de esófago EORTC QLQ-OES-18.

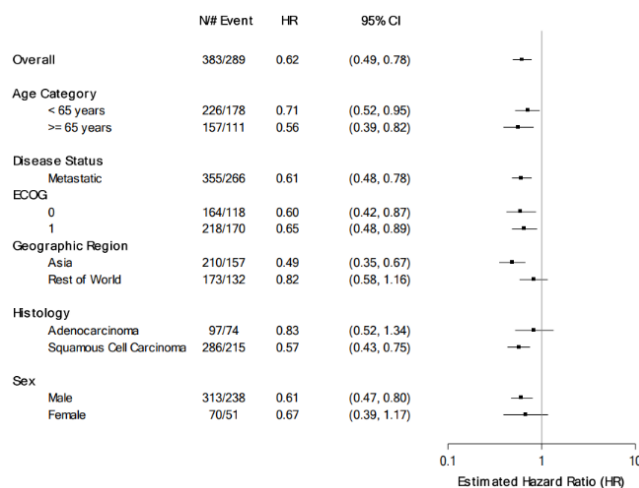
El análisis de eficacia principal (SG y SLP) se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). El plan de análisis estadístico especificó un análisis intermedio (análisis intermedio para SG y análisis final para SLP) y un análisis final para SG (no disponible en el momento de la autorización de comercialización).

Las características basales de los pacientes y los datos demográficos, en general, estuvieron bien equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 63 años (rango: 27 a 94 años), el 43% tenía  $\geq 65$  años (46,1% grupo de pembrolizumab+QT vs. 39,9% grupo con QT). El 83,4% eran hombres, el 53,4% eran de raza asiática y 37,1% de raza blanca. El 52,5% procedían de Asia vs. 47,5% (resto del mundo). De los 278 pacientes de raza blanca, 139 fueron al grupo de tratamiento de pembrolizumab y otros 139 al grupo control. El 39,9%, el 59,8% y 0,3% presentaban un estado funcional basal ECOG de 0, 1 y 2 respectivamente. El 73,2 % de los tumores eran de histología de CCEE y el 26,8 % de adenocarcinoma (el 12,1% de los tumores eran adenocarcinomas de la UGE Siewert tipo 1). En cuanto a la expresión de PD-L1, el 51,1% (n=383) de los pacientes presentaban un  $CPS \geq 10$  y el 46,3% (n=347) un  $CPS < 10$  (no se conoce el dato para el 2,5% restante). La proporción de pacientes con expresión de PD-L1 ( $CPS \geq 10$ ) estuvo equilibrada entre los brazos de tratamiento (49,9% en el grupo de pembrolizumab + QT y 52,4% en el grupo control). Esta proporción también fue similar entre los pacientes con CCEE (52%) y adenocarcinoma (48%). La mayoría de los pacientes presentaban un estadio IV (91,3%).

En el momento del corte de datos (julio 2020) para el análisis intermedio (final para SLP), la mediana de seguimiento era de 12,6 meses en el grupo de pembrolizumab + QT y de 9,8 meses en el grupo de QT. Los resultados de las variables principales de eficacia se resumen en la **tabla 2 del anexo**. Pembrolizumab en combinación con cisplatino y 5-FU mejoró la SG de forma estadísticamente significativa, con valores de HR de 0,57 (IC95%: 0,43 a 0,75;  $p < 0,0001$ ) en **pacientes con CCEE y expresión tumoral de PD-L1 ( $CPS \geq 10$ )**; 0,72 (IC95%: 0,60 a 0,88;  $p = 0,0006$ ) en **pacientes con CCEE**, independientemente de la expresión de PD-L1; 0,62 (IC95%: 0,49 a 0,78;  $p < 0,0001$ ) en **pacientes con expresión tumoral de PD-L1 ( $CPS \geq 10$ )**; y 0,73 (IC95%: 0,62 a 0,86;  $p < 0,0001$ ) en todos los **pacientes aleatorizados**. La mediana de SG en los grupos de tratamiento (pembrolizumab + QT vs. control, respectivamente) fue de 13,9 vs. 8,8 meses en los **pacientes con CCEE y expresión de PD-L1 ( $CPS \geq 10$ )**; 12,6 vs. 9,8 meses en los **pacientes con CCEE**; 13,5 vs. 9,4 meses en la **población con expresión de PD-L1 ( $CPS \geq 10$ )**; y de 12,4 vs. 9,8 meses en **todos los pacientes aleatorizados**.

Los análisis de subgrupos para SG pre-especificados en la población con expresión PD-L1 ( $CPS \geq 10$ ) (objeto de la indicación) (figura 1) presentaron interacción en relación con la región geográfica, con un posible mayor efecto en pacientes procedentes de Asia que en los pacientes del resto del mundo. Esta se mantuvo en el global de pacientes con CCEE (independientemente de PD-L1), pacientes con expresión tumoral de PD-L1 ( $CPS \geq 10$ ) y todos los pacientes aleatorizados.

**Figura 1.** Análisis de SG del HR del efecto del tratamiento por subgrupos; pacientes con expresión de PD-L1 (CPS)≥10.



Como análisis exploratorio, se aportaron datos de eficacia en los tumores con CPS<10. En esta categoría de pacientes se obtuvo un HR de 0,86 (IC95%: 0,68 a 1,10) y no se observó un incremento en la mediana de SG (10,5 vs. 10,6 meses).

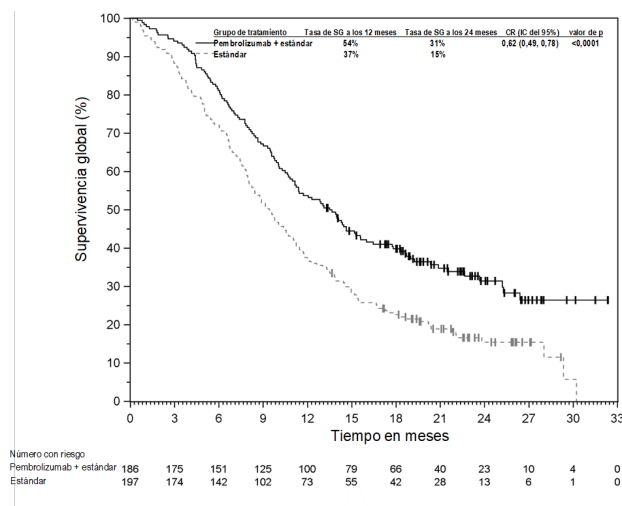
La SLP evaluada por el investigador, utilizando criterios RECIST v1.1, en los pacientes **con CCEE**, en el grupo de pembrolizumab +QT fue superior a la del grupo control. La mediana de SLP fue de 6,3 meses (IC95%: 6,2-6,9) en el grupo de pembrolizumab + QT y de 5,8 meses (IC 95%: 5,0-6,1) en el grupo control, con un HR de 0,65 (IC95%: 0,54-0,78; p<0,0001). La mediana de SLP **en los pacientes con expresión PD-L1 CPS≥10**, fue de 7,5 meses (IC95%: 6,2-8,2) en el grupo de pembrolizumab + QT y de 5,5 meses (IC 95%: 4,3-6,0) en el grupo control, con un HR de 0,51 (IC95%: 0,41-0,65; p<0,0001). En **todos los pacientes aleatorizados** la mediana de SLP fue de 6,3 meses (IC95%: 6,2-6,9) en el grupo de pembrolizumab + QT y de 5,8 meses (IC 95%: 5,0-6,0) en el grupo control, con un HR de 0,65 (IC95%: 0,55-0,76; p<0,0001).

Los resultados de SLP fueron consistentes en todas las categorías de pacientes pre-especificadas, incluyendo la localización geográfica<sup>14</sup>. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad en los que se evaluó la SLP mediante revisión central independiente y ciega (BICR, por sus siglas en inglés), con resultados consistentes con el análisis principal. Con respecto a los análisis exploratorios, los resultados en los pacientes con CPS<10 no mostraron ninguna ventaja clínicamente relevante de la utilización de pembrolizumab + QT sobre el uso de la QT sola (HR=0,80; IC95%: 0,64 a 1,01; p=0,02), con un incremento de solamente 0,2 meses en la mediana de SLP.

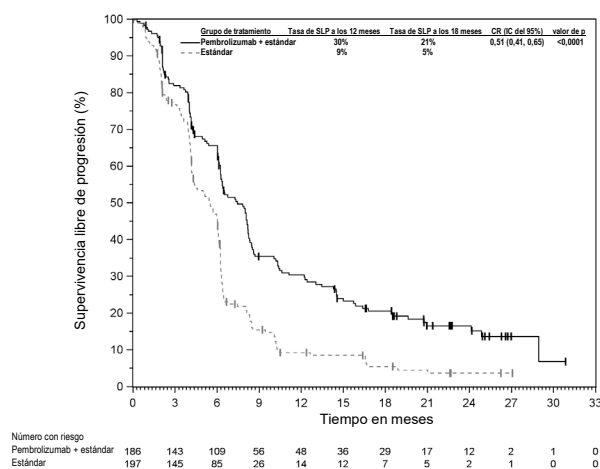
Las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP en los pacientes con expresión tumoral de PD-L1(CPS)≥10 se muestran en las **figuras 2 y 3**, respectivamente.



**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS)≥10.



**Figura 3.** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS)≥10.



La TRO evaluada por el investigador utilizando criterios RECIST v1.1, en el grupo de pembrolizumab + QT fue de 73/143 (51%) vs. 40/143 (28%) en el brazo control en los pacientes con **CCEE y PD-L1 CPS≥10**. En los pacientes con **PD-L1 CPS≥10**, la TRO fue de 95/186 (51,1%) en el brazo que recibió pembrolizumab + QT y de 53/197 (26,9%) en el brazo control. En los pacientes con **CCEE**, la TRO fue de 120/274 (43,8%) en el brazo que recibió pembrolizumab + QT y de 85/274 (31,0%) en el brazo control. Por último, en **todos los pacientes aleatorizados**, la TRO fue de 168/373 (45,0%) en el brazo que recibió pembrolizumab + QT y de 110/376 (29,3%) en el brazo control.



La mediana de la DR (evaluada por el investigador) en los pacientes con **CCEE con expresión de PD-L1 CPS $\geq$ 10** fue de 10,4 meses (rango: 2,2<sup>+</sup> a 28,9<sup>+</sup>) para los 73 pacientes que respondieron en el grupo de pembrolizumab + QT frente a 4,4 meses (rango: 1,5<sup>+</sup> a 25<sup>+</sup>) para los 40 pacientes respondedores en el grupo control (+ indica que no había enfermedad progresiva en el momento de la última evaluación de la enfermedad). La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 meses (rango: 1,4 a 8,3) en el grupo de pembrolizumab + QT y 2,1 meses (rango: 1,3 a 4,3) en el grupo control. Para los pacientes con **PD-L1 CPS $\geq$ 10**, la mediana de la DR fue de 10,4 meses (rango: 1,9<sup>+</sup> a 28,9<sup>+</sup>) para los 95 pacientes que respondieron en el grupo de pembrolizumab + QT frente a 5,6 meses (rango: 1,5<sup>+</sup> a 25,0<sup>+</sup>) para los 53 pacientes respondedores en el grupo control. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 meses (rango: 1,4 a 8,3) en el grupo de pembrolizumab + QT y 2,1 meses (rango: 1,4 a 4,3) en el grupo control. Para los pacientes con **CCEE**, la mediana de la DR fue de 9,1 meses (rango: 1,2<sup>+</sup> a 31,0<sup>+</sup>) para los 120 pacientes que respondieron del grupo pembrolizumab + QT y de 6,1 meses (rango: 1,5<sup>+</sup> a 25,0<sup>+</sup>) para los 85 pacientes que respondieron del grupo control. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 meses (rango: 1,1 a 8,3) para el grupo de pembrolizumab + QT frente a 2,1 meses (rango: 1,3 a 12,6) para el grupo control. Para **todos los pacientes aleatorizados**, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 meses (rango: 1,1-8,3) para los 168 pacientes que respondieron en el grupo de pembrolizumab + QT frente a 2,1 meses (rango: 1,3-12,6) para los 110 pacientes respondedores en el grupo control. La mediana de la DR fue de 8,3 meses (rango: 1,2<sup>+</sup> a 31,0<sup>+</sup>) en el grupo de pembrolizumab + QT y 6,0 meses (rango: 1,5<sup>+</sup> a 25,0<sup>+</sup>) en el grupo control.

Con respecto a los resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés) en los cambios con respecto al nivel basal en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación en la escala EORTC QLQ-OES-30 entre los brazos de tratamiento. Los resultados en la puntuación EORTC QLQ-OES-18 también fueron comparables entre los brazos de tratamiento<sup>14</sup>.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

En general, el diseño del estudio KEYNOTE-590 se puede considerar apropiado. La población de estudio puede considerarse representativa de la población para la cual está indicada la quimioterapia como tratamiento paliativo de primera línea. La elección del comparador (cisplatino y 5-FU) se considera adecuada y en línea con las recomendaciones clínicas actuales, siendo la combinación más ampliamente utilizada; la extrapolación a la indicación en combinación con platino y una fluoropirimidina se considera aceptable, ya que no sería razonable esperar una gran diferencia en el beneficio/riesgo entre diferentes compuestos de platino. Las características basales y demográficas estuvieron bien balanceadas entre los brazos de tratamiento, si bien se observó una mayor prevalencia de

sujetos de edad  $\geq 65$  años en el brazo experimental (46,1% vs. 39,9%). Aunque no se llevó a cabo una estratificación en base a la expresión de PD-L1, esto no es preocupante puesto que los brazos de tratamiento estaban balanceados. En general, los métodos estadísticos utilizados parecen no ser controvertidos.

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes de edad  $\geq 75$  años son limitados (n=69); teniendo en cuenta que la mediana de edad de los pacientes con cáncer esofágico se estima en los 68 años, el balance beneficio/riesgo en la población anciana es de especial importancia.

Por otra parte, la población europea estuvo escasamente representada, con tan solo 114 pacientes incluidos (15,2% de la población total).

## Evaluaciones por otros organismos

El NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) recomienda el uso de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina como una opción de tratamiento de primera línea para adenocarcinomas de la UGE HER-2 negativos o carcinomas de esófago no tratados localmente avanzados, irresecables o metastásicos que presenten expresión de PD-L1 con una CPS $\geq 10$  (15). El HAS (*Haute Autorité de Santé*) hace una recomendación similar<sup>16</sup>, en línea con la indicación autorizada por la Comisión Europea, al igual que el CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency*)<sup>17</sup>.

## Seguridad

Los datos de seguridad para la indicación de pembrolizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago o adenocarcinoma de unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado, irresecable o metastásico, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ , se basan en los resultados de pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado en el estudio pivotal KEYNOTE-590 (en curso). A fecha de 2 de julio de 2020, 740 pacientes aleatorizados (370 pacientes en el grupo de pembrolizumab + QT y 370 pacientes en el grupo control) recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado. Adicionalmente, el perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia se ha comparado con su perfil de seguridad en monoterapia, establecido en todas sus indicaciones autorizadas y en los estudios con pacientes con cáncer esofágico avanzado o metastásico KEYNOTE-028 [Cohorte A4], KEYNOTE-180 y KEYNOTE-181.

La mediana de duración de la exposición a la terapia fue de 5,7 meses para el grupo de pembrolizumab + QT y de 5,1 meses para el grupo control. La mediana de ciclos recibidos fue de 8 con pembrolizumab + QT y 7 en el grupo control.

Los efectos adversos (EA) por cualquier causa e independientemente de si fueron atribuidos al tratamiento por el investigador o no, ocurrieron en el 100% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab + QT y en el 99,5% de los pacientes en el grupo de placebo + QT, los EA grado 3-5 ocurrieron en el 85,9% y 83,2% de los pacientes, respectivamente y los EA graves (EAG) en el 55,4% y 55,1% de los pacientes, respectivamente.

Los EA más frecuentes fueron náuseas, anemia, reducción del apetito y estreñimiento (>40% en ambos brazos de tratamiento). Se observaron tasas más elevadas de fatiga (40,3% vs. 34,1%), reducción del número de leucocitos en sangre (26,2% vs. 18,6%), reducción del número de neutrófilos (37,6% vs. 30%), erupción (11,9% vs. 7%), hipotiroidismo (10,8 vs. 6,5%) y prurito (8,4% vs. 3,2%) en el grupo de pembrolizumab + QT que en el grupo placebo + QT, respectivamente; y se mantuvieron más altas en el grupo pembrolizumab tras ajustar por la exposición, con la excepción de la fatiga y la reducción del número de neutrófilos.

En cuanto a los EA relacionados con el tratamiento, fueron comparables en ambos brazos de tratamiento (98,4% en pembrolizumab + QT vs. 97,3% en placebo + QT). Se detectaron diferencias superiores al 3% para la reducción del número de neutrófilos y la reducción del número de leucocitos en sangre, con incidencias superiores en el brazo de pembrolizumab + QT (36,5% y 24,1%, respectivamente) en comparación con el brazo placebo + QT (29,5% y 18,6%, respectivamente). La anemia fue reportada con mayor frecuencia en el grupo placebo + QT (43,8%) que en el grupo pembrolizumab + QT (38,6%).

La mayor parte de los EA fueron de grado 3-5, con tasas similares en ambos brazos de tratamiento (85,9% vs. 83,2%). Los EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento también presentaron tasas similares en ambos brazos (71,9% vs. 67,6%); los más frecuentes en ambos brazos fueron: descenso del número de neutrófilos, neutropenia y anemia. La frecuencia de neutropenia febril de grado 3-5 relacionada con el tratamiento fue similar en ambos brazos (3% vs. 3,8%), con una muerte debida a neutropenia febril en cada brazo de tratamiento. Se reportaron un total de 7 casos (1,9%) de neumonitis de grado 3-5 relacionada con el tratamiento en el brazo pembrolizumab + QT vs. ninguno en el brazo control. Esta incidencia es similar a la reportada con pembrolizumab en monoterapia (1,3%).

La incidencia de EA graves fue del 55,4% en el grupo pembrolizumab + QT y del 55,1% en el grupo placebo + QT, siendo la neumonía el EA grave más común en ambos brazos (10,3% vs. 8,6%). Aunque la neumonía fue más común en el brazo pembrolizumab + QT, no se observaron diferencias entre los brazos de tratamiento cuando se ajustó por exposición (15

vs. 17,2 eventos/100 años-persona). Los EA graves considerados relacionados con el tratamiento por el investigador presentaron una incidencia similar en los dos brazos de tratamiento (31,6% vs. 26,2%). Es preciso destacar que la incidencia de daño renal agudo fue casi el doble en el grupo pembrolizumab + QT en comparación con el grupo placebo + QT (3% vs. 1,6%). Se produjo una muerte debida a daño renal agudo de grado 5 en el grupo pembrolizumab + QT (vs. ninguna en el brazo control); el resto de casos fueron de grado 2-3 y todos los eventos de daño renal agudo se consideraron relacionados con el cisplatino.

La incidencia global de EA que causaron la muerte no fue peor con la combinación de pembrolizumab + QT que con la QT sola (28 vs. 38 pacientes, 7,6% vs. 10,3%). Los más frecuentes se relacionaron con infecciones respiratorias (neumonía, neumonía por aspiración y sepsis pulmonar). La incidencia de EA que causaron la muerte fue superior entre los pacientes tratados con pembrolizumab + QT (7,6%) que entre los tratados con pembrolizumab en monoterapia (5,3%), aunque similar a los reportados entre los pacientes con carcinoma esofágico que fueron tratados con pembrolizumab en monoterapia (8,5%), cuyos EA mortales más frecuentes también se relacionaron con infecciones respiratorias, lo que podría estar más relacionado con la enfermedad esofágica subyacente que con el tratamiento. Los fallecimientos que se consideraron relacionados con el tratamiento por el investigador fueron 9 vs. 5 (2,4% vs. 1,4%) en los grupos de pembrolizumab + QT y placebo + QT, respectivamente; esta diferencia entre los brazos de tratamiento se reduce al ajustar por la exposición (0,28 vs. 0,2 eventos/100 meses-persona).

Se consideraron EA de especial interés los de tipo inmunológico y las reacciones relacionadas con la infusión (RRI). Los EA de especial interés más frecuentes en el grupo pembrolizumab + QT ocurrieron en las categorías de hipotiroidismo (10,8%), neumonitis (6,2%) e hipertiroidismo (5,7%), con incidencias similares en el grupo de pacientes tratados con pembrolizumab en monoterapia.

La incidencia de EA (24,3% vs. 20%) y EA graves (15,7% vs. 12,7%) que provocaron la interrupción del tratamiento fue superior en el grupo pembrolizumab + QT que en el brazo placebo + QT, si bien esta diferencia se reduce cuando se ajusta por exposición. Los EA más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento en el brazo pembrolizumab + QT fueron: neumonía, aumento de creatinina en sangre, neumonitis y daño renal agudo. La mayor parte de los pacientes del grupo pembrolizumab + QT interrumpieron algún tratamiento debido a EA (70,8% vs. 65,4% en el brazo placebo + QT) y casi la mitad de los pacientes de ambos brazos interrumpieron todos los tratamientos.

Los datos de eficacia y seguridad de pacientes  $\geq 75$  años en el estudio KEYNOTE-590 (36 pacientes en el grupo experimental y 30 en el grupo control) son limitados. Los pacientes de edad  $\geq 75$  años presentaron una mayor incidencia de EA de grado 3-5 (84% vs. 75%), EA graves (78% vs. 50%), EA graves relacionados con el tratamiento (57% vs. 34%), muerte (27% vs. 13%), interrupciones del tratamiento debido a EA graves (38% vs. 25%) e interrupciones

del tratamiento debido a EA graves relacionados con el tratamiento (27% vs. 16%) en el grupo pembrolizumab + QT en comparación con el grupo placebo + QT.

## Valoración del beneficio clínico

La combinación de pembrolizumab con cisplatino y 5-fluorouracilo ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante en comparación con la quimioterapia sola en la SG, SLP y TRO en pacientes con carcinoma de esófago y adenocarcinoma de la UGE (HER-2 negativo) localmente avanzado, irresecable o metastásico que presentan expresión de PD-L1 (CPS $\geq$ 10)<sup>14</sup>.

Utilizando el formulario 2A de la escala ESMO para la evaluación de la magnitud del beneficio clínico, para tratamientos no curativos en estudios en los que la variable principal es la SG (18), se obtiene una puntuación de grado 4 (beneficio clínico sustancial) si se tienen en cuenta sólo a los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 (CPS $\geq$ 10), que son los incluidos en la indicación. Esta escala tiene 5 niveles y los niveles 4 y 5 corresponden a una magnitud sustancial de beneficio clínico en este contexto.

## Discusión

Los pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado, metastásico o irresecable tienen un mal pronóstico, con una mediana de SG de menos de un año cuando se tratan únicamente con quimioterapia. A pesar de sus diferencias biológicas, el CCEE y el adenocarcinoma esofágico se han tratado tradicionalmente con combinaciones quimioterapéuticas similares, basadas en una sal de platino y una fluoropirimidina<sup>19</sup>.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG que se une al receptor PD-1, bloqueando su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2 y potenciando así la respuesta inmunitaria de las células T, incluyendo respuestas antitumorales. Tiene indicación para el tratamiento de diversos tumores, entre ellos, para el tratamiento de primera línea, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, de pacientes adultos con carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la UGE HER2-negativo localmente avanzado, irresecable o metastásico que presenten expresión tumoral de PD-L1 con CPS $\geq$ 10. Como ya se ha mencionado previamente en este informe, pembrolizumab ha demostrado mejorar tanto la SG como la SLP en combinación con QT (cisplatino + 5-FU), en comparación con la QT sola, en aquellos pacientes con expresión tumoral de PD-L1 (CPS $\geq$ 10); con un HR de 0,62 (IC95%: 0,49 a 0,78; p<0,0001) y una mediana de 13,5 vs. 9,4 meses para la SG; y un HR de 0,51 (IC95%: 0,41 a 0,65; p<0,0001) y una mediana de 7,5 vs. 5,5 meses para la SLP.

Aunque en general el diseño del estudio se considera adecuado, presenta algunas limitaciones que merece la pena comentar, especialmente en lo relativo a la representación de determinadas poblaciones. Los datos de seguridad de pembrolizumab en pacientes de edad  $\geq 75$  años apuntan a una mayor toxicidad en esta subpoblación, si bien estos datos están limitados por el pequeño tamaño muestral ( $n=69$ )<sup>14</sup>.

Con respecto a la localización geográfica de los participantes, un 52,5% de pacientes eran de Asia y un 47,5% del resto del mundo. Se encontró interacción compatible con un efecto de mayor magnitud en Asia (HR=0,64; IC95%: 0,51 a 0,81) que en el resto del mundo (HR=0,83; IC95%: 0,66 a 1,05). Si se comparan las características de los participantes de Asia y del resto del mundo, se observa una mayor prevalencia de participantes masculinos (90,1% vs. 76,1%), CCEE (91,6% vs. 52,8%) y tumores con CPS $\geq 10$  (53,4% vs. 48,6%); sin embargo, las diferencias en la magnitud del efecto persisten cuando se analizan los datos sólo con la población con CCEE y CPS $\geq 10$ . No se encontraron diferencias por área geográfica en términos de características de los pacientes o ejecución del estudio que pudieran justificar este mejor efecto del tratamiento en Asia.

La incidencia ajustada de CCEE es más del doble en Extremo Oriente que en el resto del mundo<sup>20</sup>, lo que muestra una epidemiología diferenciada y posiblemente relacionada con factores genéticos en interacción con el efecto de carcinógenos<sup>21</sup>. La mejora de la respuesta a inhibidores de PD-1 en pacientes asiáticos ha sido observada en varios tipos de cáncer. En un metaanálisis en el que se incluyeron 11.020 pacientes con cáncer de 19 ensayos clínicos controlados aleatorios prospectivos, que recibieron tratamiento con inhibidores de PD-L1 o PD-1, la SG fue mayor en los pacientes asiáticos que en los no asiáticos (HR 0,69; IC95%: 0,61-0,77 en población asiática y HR 0,82; IC95%: 0,77-0,88 en los pacientes no asiáticos)<sup>22</sup>; Esto podría ser debido a diferencias en la expresión génica relacionada con la función de las células T y a características clínico-patológicas<sup>23,24</sup>.

Con nivolumab, fármaco con mecanismo de acción similar, en su ensayo pivotal en combinación con QT para CCEE, no se encontraron diferencias entre pacientes asiáticos (la mayoría japoneses) y del resto del mundo, si bien el número de pacientes no asiáticos incluidos en el ensayo fue muy pequeño (sólo fueron tratados con nivolumab 9 pacientes blancos/no asiáticos)<sup>25</sup>. Sin embargo, pembrolizumab, en el contexto metastásico de segunda línea en el estudio de fase III KEYNOTE-181, mostró una menor eficacia en pacientes no asiáticos en comparación con los pacientes asiáticos<sup>26,27</sup>. Serán necesarias más investigaciones para dilucidar una posible menor eficacia en pacientes no asiáticos.

Por otra parte, aunque no aparece interacción entre los subgrupos separados por histología, el adenocarcinoma y el cáncer escamoso son entidades diferentes que podrían haber requerido una confirmación independiente del efecto, y esta no se llega a alcanzar con los escasos pacientes con adenocarcinoma y PD-L1(CPS) $>10$  incluidos en el ensayo (97 pacientes en total). Sin embargo, una posible carencia de eficacia sería inconsistente con



el resultado de nivolumab, que ha mostrado eficacia en adenocarcinoma, combinado con QT en un ensayo específico<sup>28</sup>. Ante esta inconsistencia, tampoco se debe considerar para el posicionamiento una supuesta diferencia por histología.

En cuanto a la seguridad, la combinación de pembrolizumab con cisplatino y 5-fluorouracilo produjo un incremento de la toxicidad; sin embargo, como la QT por sí misma produce numerosos EA, esto no se refleja en métricas simples como el número de pacientes con EA graves o de mayor grado. La mayor diferencia entre los brazos de tratamiento se encontró en el EA grave de neumonitis (3,2% vs. 0%). Las muertes relacionadas con el tratamiento fueron 9 vs. 5 (2,4% vs. 1,4%) en los grupos pembrolizumab + QT y control, respectivamente, aunque esta diferencia se reduce considerablemente cuando se ajusta por exposición (0,28 vs. 0,20 eventos/100 meses-persona). Los EA de especial interés más frecuentes fueron hipotiroidismo, neumonitis e hipertiroidismo<sup>14</sup>.

Además de pembrolizumab, en la UE existe otro fármaco dirigido con una indicación similar a la discutida en este informe: nivolumab, que además tiene el mismo mecanismo de acción. La eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con QT o ipilimumab como primera línea de tratamiento se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, abiertos y controlados con control activo: uno en pacientes adultos con CCEE no tratado previamente, irreseccable, avanzado, recurrente o metastásico (estudio CheckMate-648, combinado con QT o ipilimumab) y otro en pacientes con adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago (estudio CheckMate-649, combinado con QT). En el ensayo con pacientes con CCEE, la QT utilizada para combinar con nivolumab y como control fue fluorouracilo + cisplatino. Se aleatorizaron un total de 970 pacientes para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab (n=325), nivolumab en combinación con QT (n=321) o QT (n=324). De estos, 473 pacientes presentaban expresión de PD-L1 en las células tumorales  $\geq 1\%$  (de los cuales, 158 se asignaron al brazo de nivolumab + QT, 158 al brazo de nivolumab + ipilimumab y 157 al brazo de QT). El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP en pacientes con expresión de PD-L1 ( $\geq 1\%$ ) tratados con la combinación de nivolumab + QT con respecto a los tratados solo con QT, con un HR de 0,54 (IC99,5%: 0,37 a 0,80;  $p < 0,0001$ ) y una mediana de 15,4 vs. 9,1 meses, respectivamente, para la SG; y un HR de 0,65 (IC98,5%: 0,45 a 0,92;  $p = 0,0023$ ) con mediana de 6,9 vs. 4,4 meses, respectivamente, para la SLP. Nivolumab en combinación con ipilimumab respecto al tratamiento quimioterápico estándar mostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG, mediana de SG de 13,70 (IC95%: 11,24-17,02) meses en el grupo de nivolumab + ipilimumab y de 9,07 (IC95%: 7,69-9,95) meses en el grupo de QT (HR 0,64; IC98,6%: 0,46-0,90,  $p = 0,001$ ). 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;  $p = 0,8958$ ). La combinación nivolumab+ipilimumab presentó una mayor mortalidad temprana y nivolumab+QT no presentó beneficio sobre QT sola en los primeros meses de tratamiento. En un análisis multivariante publicado en el EPAR, se identificaron tres factores relacionados con la



mortalidad temprana al usar la combinación con ipilimumab: bajo peso (<60 Kg), metástasis hepáticas e historial sin consumo de alcohol. Sin embargo, no se estableció la forma de valorar la combinación de dichos factores para identificar a pacientes con alto riesgo en los que evitar esa combinación<sup>12,29</sup>.

Para la evaluación de la eficacia de nivolumab + QT en adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago, la QT utilizada fue FOLFOX (oxaliplatino, leucovorina y fluorouracilo) o CapeOX (oxaliplatino y capecitabina). Se incluyeron un total de 1581 pacientes que no hubiesen recibido tratamiento sistémico previo (incluyendo inhibidores de HER2), de los cuales 955 presentaban expresión de PD-L1 (CPS≥5).

Para los pacientes que expresaban PD-L1 (CPS≥5), la mediana de SG fue de 14,4 meses vs. 11,1 meses para los brazos de nivolumab + QT vs. QT, respectivamente (HR=0,71; IC98,4%: 0,59 a 0,86; p<0,0001). La mediana de SLP fue de 7,7 vs. 6,1 meses, respectivamente (HR=0,68; IC98%: 0,56 a 0,81; p<0,0001)<sup>12</sup>.

No existen comparaciones directas entre pembrolizumab y nivolumab como tratamiento de primera línea en combinación con QT para estos tipos de cáncer. Un meta-análisis en red analizó la eficacia y la seguridad de distintos inhibidores de PD-1 combinados con QT en el tratamiento de primera línea de cáncer esofágico avanzado, entre los que se incluyeron pembrolizumab y nivolumab, así como otros anticuerpos monoclonales no disponibles en la UE (camrelizumab, sintilimab y toripalimab). El estudio concluyó que la combinación de un inhibidor de PD-1 con la quimioterapia mejora la SG, SLP y la TRO en comparación con la QT sola en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de esófago avanzado. Se observó también un incremento de los EA graves, de interrupción del tratamiento debido a EA y de EA inmuno-mediados con la combinación de un inhibidor de PD-1 y QT. Con respecto a la comparación entre pembrolizumab y nivolumab, no se detectaron diferencias en términos de eficacia, con un HR para SG de 0,99 (IC95% 0,73-1,33). En términos de la frecuencia EA de grado 3 o superior, nivolumab presentó un resultado más favorable (RR 0,80; 0,64-0,99 IC95%) si bien la comparación indirecta ajustada de EA aporta escasa fiabilidad debido a la complejidad, falta de estandarización y comparabilidad entre diversos estudios. Este estudio presenta varias limitaciones: no se tuvo en cuenta la expresión de PD-L1 para la comparación entre los distintos fármacos, tampoco la histología del tumor. Por otra parte, los resultados de nivolumab analizados corresponden únicamente al estudio con pacientes adultos con CCEE, que además en la fecha de elaboración del meta-análisis aún no estaban publicados, por lo que fueron extraídos de una conferencia y se trata de resultados intermedios. Tampoco se incluyó la combinación de nivolumab e ipilimumab en la comparación<sup>24</sup>. Por todo ello, los resultados de este meta-análisis deben ser tomados con precaución.

A partir de los estudios pivotaes de fase III de nivolumab y pembrolizumab, con el comparador común de la QT basada en platino, es planteable una comparación indirecta

ajustada entre las combinaciones de nivolumab (CheckMate-648) y pembrolizumab + QT (KEYNOTE-590). Las poblaciones y seguimiento son similares, pero se encuentran algunas limitaciones y fuentes de sesgo: KEYNOTE-590 compara pembrolizumab frente a QT (5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> días 1-5 + cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas), mientras que CheckMate-648 compara nivolumab+QT y nivolumab+ipilimumab frente a QT (5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> × 5 días + cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas). El porcentaje de pacientes asiáticos fue del 54% y 71% en 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 CCEE y un 27% adenocarcinoma; en el ensayo CheckMate-648, el 100% presentaba carcinoma de células escamosas. Por todo esto y, teniendo en cuenta que las comparaciones indirectas no exentas de ciertas limitaciones, los resultados que se presentan a continuación deben ser tomados con precaución.

Utilizando los datos resultantes del subgrupo PD-L1 CPS $\geq$ 10 de KEYNOTE-590 frente al subgrupo PD-L1 CPS $\geq$ 10 de CheckMate-648 para nivolumab+ipilimumab, se ha llevado a cabo una comparación indirecta (pendiente de publicación en el informe Génesis) aplicando el método Bucher (30, 31) y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas para la SG: HR=0,89 (IC95%: 0,59 a 1,34; p=0,5803). De igual modo, no se obtuvieron diferencias significativas entre pembrolizumab+QT y nivolumab+QT: HR=0,90 (IC95%: 0,61 a 1,35; p=0,626). En consecuencia, teniendo en cuenta las comparaciones directas e indirectas ajustadas, así como el metaanálisis en red, los datos actuales no permiten detectar diferencias en SG entre las tres combinaciones (ver tabla 3 del anexo).

Finalmente, nivolumab ha demostrado su eficacia en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la UGE con enfermedad patológica residual después de quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía, mejorando de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad HR 0,69, IC 96,4% 0,56-0,86, p=0,0003). Las tasas de SLE, respectivamente para nivolumab y placebo, fueron de 61,8% (IC95% 57,4-65,8) y de 45,5% (IC95% 39,3-51,4) a los 12 meses, y de 48,3% (IC95% 43,7-52,8) y de 36,0% (IC95% 29,9-42,0) a los 24 meses. Los resultados en términos de supervivencia global son aún inmaduros.

Por tanto, se plantea la cuestión de si pacientes con recaída tras tratamiento neoadyuvante serían aún candidatos a inmunoterapia combinada en primera línea. Los ensayos clínicos pivotaes excluyen a pacientes con uso previo de inmunoterapia.

## Conclusión

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-fluorouracilo) ha demostrado ser superior a quimioterapia sola, en el tratamiento de carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma de esófago o adenocarcinoma de unión gastroesofágica tipo 1 de Siewert, HER-2 negativo, locamente avanzado irresecable o metastásico en

adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con  $CPS \geq 10$ , mejorando de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante la SG (HR=0,62; IC95%: 0,49 - 0,78;  $p < 0,0001$ ), SLP (HR=0,51; IC95%: 0,41 - 0,65;  $p < 0,0001$ ) y TRO (51,1% en el brazo pembrolizumab + QT vs. 26,9% en el brazo QT) en un estudio fase III, aleatorizado y doble ciego (KEYNOTE-590). El perfil de seguridad de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia reflejó los perfiles de seguridad ya conocidos de la quimioterapia administrada y de pembrolizumab en monoterapia, sin que se identificasen nuevos problemas de seguridad.

Con los datos actualmente disponibles y teniendo en cuenta las posibles alternativas, las combinaciones de pembrolizumab o nivolumab con QT son opciones de tratamiento de similar beneficio clínico y superiores a QT sola en eficacia, aunque con más reacciones adversas. Su uso en pacientes con carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma de esófago o de la unión gastroesofágica tipo 1 de Siewert HER-2 negativo, locamente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1, con buen estado funcional (ECOG 0-1) y sin metástasis cerebrales activas se considera una opción adecuada en las siguientes situaciones:

CCEE: Pembrolizumab con QT y Nivolumab con QT o con ipilimumab se pueden considerar opciones en primera línea en pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 en células tumorales  $\geq 1\%$  (combinaciones con nivolumab) o  $CPS \geq 10$  (combinación con pembrolizumab).

La elección entre inmunoterapia con QT 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.

La combinación nivolumab + ipilimumab podría ser una opción de tratamiento preferible a las combinaciones con QT en pacientes no candidatos o que no desean recibir QT, que tengan buen estado general, sin metástasis cerebrales activas, sin comorbilidades limitantes y sin progresión rápida de la enfermedad, con un perfil de seguridad diferente.

**Adenocarcinoma:** Pembrolizumab y nivolumab en combinación con QT (basada en platino + fluoropirimidiana) son alternativas de similar beneficio clínico y adecuadas para el tratamiento en primera línea de pacientes con adenocarcinoma esofágico y de la unión gastroesofágica HER2 negativo localmente avanzado, irresecable o metastásico, con buen estado funcional cuyos tumores expresen PD-L1 con un  $CPS \geq 5$  (nivolumab) o  $\geq 10$  (pembrolizumab).

Tanto en CCEE como en adenocarcinoma, el tratamiento con pembrolizumab puede mantenerse hasta toxicidad inaceptable, progresión radiológica confirmada o progresión clínica, lo que suceda antes. Se desconoce el balance beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento más de 2 años. La selección de pacientes para el tratamiento con

pembrolizumab o nivolumab en esta indicación se debe confirmar mediante un test validado para determinar la expresión de PD-L1.

Serán necesarias más investigaciones para dilucidar un posible menor efecto en los pacientes no asiáticos. Pembrolizumab no ha sido evaluado en pacientes con un estado funcional basal ECOG $\geq$ 2, metástasis cerebrales activas, adenocarcinoma gástrico (nivolumab sí dispone de esta indicación), ni en pacientes con tumores HER2-positivos. No existe evidencia que permita considerar el uso secuencial de inmunoterapia en diferentes líneas de tratamiento para enfermedad avanzada/metastásica. Tampoco se dispone de evidencia que permita establecer recomendaciones de uso de inmunoterapia en pacientes que ya la recibieron como tratamiento adyuvante y han recaído.

## 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), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas				
Nombre	Pembrolizumab+QT (platino + fluoropirimidina)	Nivolumab+QT (platino + fluoropirimidina)	Nivolumab + ipilimumab (solo en CCEE)	QT sola: platino + fluoropirimidina*
<b>Presentación</b>	Concentrado (25 mg/ml) de pembrolizumab para solución de perfusión + QT	Concentrado (10 mg/ml) de nivolumab para solución para perfusión + QT	Concentrado (10 mg/ml) de nivolumab + concentrado (5 mg/ml) de ipilimumab, ambos para solución para perfusión	Varias presentaciones de oxaliplatino, cisplatino, carboplatino y 5-FU (para uso intravenoso) y capecitabina (oral).
<b>Posología</b>	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos + QT  <b>Duración máxima:</b> hasta progresión o toxicidad inaceptable (en los ensayos sólo se ha evaluado hasta un máximo de 24 meses).	- Para CCEE: Nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas administradas por vía intravenosa durante 30 minutos.  - Para el adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago: Nivolumab 360 mg por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas o 240 mg cada 2 semanas  <b>Duración máxima:</b> hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses.	Nivolumab 3 mg/kg c/2 semanas o 360 mg c/3 semanas por vía intravenosa en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab por vía intravenosa c/6 semanas.  <b>Duración máxima:</b> hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses.	Cisplatino 60-80 mg/m <sup>2</sup> /21-28 días x 6 ciclos o carboplatino AUC 4-5/21-28 días x 6 ciclos u oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> /21 días x 8 ciclos combinados con: 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> x5 días IC c/21-28 días (CISPFU, CRBPFU) o capecitabina 1g/m <sup>2</sup> PO BID x14 días c/21 días (CAPECISP, CAPECRBP, XELOX)
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	- Indicado en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina para el tratamiento de primera línea del carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS≥10.	- Indicado en, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 ≥1%.	Indicado para tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%.	Los platinos y capecitabina carecen de esta indicación aprobada, solo 5-FU está indicado en el tratamiento del cáncer de esófago avanzado.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- En combinación con quimioterapia (platino + fluoropirimidina) para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago avanzado o metastásico HER2 negativo cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS<math>\geq</math>5).</li> <li>- También tiene indicación como tratamiento adyuvante tras quimio-rradioterapia neoadyuvante previa, así como en monoterapia para 2ª línea tras QT.</li> </ul>		
<b>Efectos adversos</b>	Los propios de la QT, aumentando la mielosupresión y añadiendo reacciones adversas inmunorrelacionadas.	Los propios de la QT, aumentando la mielosupresión y añadiendo reacciones adversas inmunorrelacionadas.	Carece de los efectos adversos de la QT, pero con más efectos inmuno-relacionados que la combinación con QT a nivel endocrino, hepático, pulmonar y cutáneo.	<b>Frecuentes:</b> náuseas y vómitos (especialmente, cisplatino, altamente emetógeno), nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad, alteraciones electrolíticas, mielosupresión, síndrome mano-pie (especialmente, capecitabina), estomatitis, diarrea, hiperuricemia, anorexia. Todas estas reacciones están también presentes en las combinaciones de inmunoterapia con QT.
<b>Utilización de recursos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se debe confirmar la expresión tumoral de PD-L1 mediante una prueba validada.</li> <li>- Se añade un tratamiento a la QT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se debe confirmar la expresión de PD-L1 mediante un test validado.</li> <li>- Se añade un tratamiento a la QT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se debe confirmar la expresión de PD-L1 mediante un test validado.</li> </ul>	---
<b>Conveniencia**</b>	Añade otro tratamiento intravenoso a la QT, sin aumentar los días, pero sí la duración de la administración.	Añade otro tratamiento intravenoso a la QT sin aumentar los días, pero sí la duración de la administración.	Se elimina la QT pero se añade ipilimumab los 4 primeros ciclos.	Se suspende el tratamiento tras 6 ciclos como máximo (8 en el caso de oxaliplatino).
<b>Otras características diferenciales</b>	Eficacia e indicación dependiente de la expresión PD-L1: Para PD-L1(CPS) $\geq$ 10%	Eficacia e indicación dependiente de la expresión PD-L1: - En CCEE: para PD-L1 $\geq$ 1%. - En adenocarcinoma: para PD-L1(CPS) $\geq$ 5%.	Eficacia e indicación dependiente de la expresión PD-L1: - CCEE: para PD-L1 $\geq$ 1%. No aprobado en adenocarcinoma.	Uso independiente de la expresión PD-L1.

\* Cancer Care Ontario. Drug Formulary. Funded evidence-based regimens. <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens> [consultado 13/9/2022].



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

<b>Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT (Referencia: Programa MADRE 4.0 2013)</b>				
<b>Variabes principales, probabilidades acumuladas</b>	<b>Pembrolizumab + QT Número de eventos (%)</b>	<b>QT Número de eventos (%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
SG en pacientes con CCEE y expresión tumoral de PD-L1 con CPS $\geq$ 10	94/143 (65,7%)	121/143 (84,6%)	0,57 (0,43 a 0,75)	<0,0001
SG en pacientes con CCEE	190/274 (69,3%)	222/274 (81%)	0,72 (0,6 a 0,88)	0,0006
SG en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 con CPS $\geq$ 10	124/186 (66,7%)	165/197 (83,8%)	0,62 (0,49 a 0,78)	<0,0001
SG en todos los pacientes aleatorizados	262/373 (70,2%)	309/376 (82,2%)	0,73 (0,62 a 0,86)	<0,0001
SLP en pacientes con CCEE	219/274 (79,9%)	244/274 (89,1%)	0,65 (0,54 a 0,78)	<0,0001
SLP en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 con CPS $\geq$ 10	140/186 (75,3%)	174/197 (88,3%)	0,51 (0,41 a 0,65)	<0,0001
SLP en todos los pacientes aleatorizados	297/373 (79,6%)	333/376 (88,6%)	0,65 (0,55 a 0,76)	<0,0001

**Tabla 3.** Comparación indirecta ajustada.

<b>Comparación Indirecta CHECKMATE-648 vs. KEYNOTE-590 (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)</b>				
	<b>Mediana en meses de SG grupo experimental (IC 95%)</b>	<b>Mediana en meses de SG grupo control (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Estudio Checkmate-648.</b> SG en PD-L1 CPS $\geq$ 10 <b>Nivo + Ipi</b> vs. QT	16,7 meses (12,12-21,19)	11,6 meses (8,84-13,54)	0,64 (0,47-0,86)	p<0,05
<b>Estudio Keynote-590.</b> SG en PD-L1 CPS $\geq$ 10 <b>Pem + QT</b> 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
<b>Estudio Checkmate-648.</b> SG en PD-L1 CPS $\geq$ 10 <b>Nivo + QT</b> vs. QT	16,1 meses	11,6 meses	0,63 (0,47-0,84)	p<0,05
<b>Comparación indirecta ajustada</b>				
			<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
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 RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71:209-249.
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](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf)
3. 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>
4. Gallego J. Información sobre el cáncer de esófago: Epidemiología. Sociedad Española de Oncología Médica 2020. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/esofago?start=1>
5. Encinas de la Iglesia J, Corral de la Calle MA, Fernández Pérez GC, Ruano Pérez R, Álvarez Delgado A. Cáncer de esófago: particularidades anatómicas, estadificación y técnicas de imagen. *Radiología.* 2016; 58:352-365.
6. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27:v50-v57.
7. Gibson MK. Epidemiology and pathobiology of esophageal cancer. Uptodate. 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathobiology-of-esophageal-cancer>
8. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17:855-883.
9. Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2018; 154:390-405.
10. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiol.* 2016; 41:88-95.
11. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet.* 2017; 390:2383-2396.
12. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014001/FT\\_1151014001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014001/FT_1151014001.pdf)
13. Ficha Técnica de Keytruda®, disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT\\_1151024002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html)
14. European Public Assessment Report (EPAR) de Keytruda®: EMA/331504/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0097-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0097-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer. Technology appraisal guidance [TA737], 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta737/chapter/1-Recommendations>
16. Haute Autorité de Santé (HAS). Keytruda 25 mg/ml (pembrolizumab). Avis sur les médicaments, 2022. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3313589/fr/keytruda-25-mg/plugins/ModuleHAS2019/images/favicon.ico](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313589/fr/keytruda-25-mg/plugins/ModuleHAS2019/images/favicon.ico)
17. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation: Pembrolizumab (Keytruda), 2021. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0250%20Keytruda%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>
18. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017; 28:2340-2366.

19. Fernández-Montes A, Alcaide J, Alsina M, Custodio AB, Franco LF, Gallego Plazas J, et al. SEOM-GEMCAD-TTD Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2021). *Clin Transl Oncol*. 2022; 24:658-669.
20. Morgan E, Soerjomataram I, Runggay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J, et al. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*. 2022; 163:649-658.e2.
21. Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. *Chin J Cancer*. 2012; 31:281-286.
22. Peng L, Qin BD, Xiao K, Xu S, Yang JS, Zang YS, et al. A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. *Oncoimmunology*. 2020; 9:1781333.
23. Lin SJ, Gagnon-Bartsch JA, Tan IB, Earle S, Ruff L, Pettinger K, et al. Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. *Gut*. 2015; 64:1721-1731.
24. Li ZC, Sun YT, Lai MY, Zhou YX, Qiu MZ. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2022; 109:108790.
25. European Public Assessment Report (EPAR) de Opdivo®. EMA/CHMP/584553/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
26. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38:4138-4148.
27. Withdrawal assessment report. EMA/CHMP/128687/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-keytruda-ii-72\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-keytruda-ii-72_en.pdf)
28. 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. *Lancet*. 2021; 398:27-40.
29. European Public Assessment Report (EPAR) de Opdivo®. EMA/155438/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-ws-2113-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-ws-2113-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
30. 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;50:683-691.
31. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre Del Rey EJ, Ventayol Bosch P. Comparaciones indirectas. *Farmacia Hospitalaria* 2012; 36:173-175.