

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Nivolumab en monoterapia en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastásico irreseccable tras quimioterapia previa a base de fluoropirimidina y platino

1. RESUMEN

Nombre genérico: Nivolumab

Nombre comercial: Opdivo®, Bristol-Myers Squibb company (BMS).

Estructura química: Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano, de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb), que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2.

Su estructura química corresponde a una proteína que consta de cuatro cadenas polipeptídicas (dos pesadas y dos ligeras) y tiene un peso molecular de 146.221 Dalton.

Nivolumab se obtiene a partir de células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante; en concreto mediante la inserción de la secuencia de la región variable de inmunoglobulinas antiPD-1, obtenidas de ratón, en cadenas kappa y en la región constante de IgG4 humanas con mutación S228P (que mejora su estabilidad).

Se presenta como un líquido incoloro o amarillo pálido, transparente u opalescente que puede contener algunas partículas. La solución tiene, aproximadamente, un pH de 6,0 y una osmolaridad de 340 mOsm/Kg.

Indicación clínica evaluada: nivolumab en monoterapia en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastásico irreseccable tras quimioterapia previa a base de fluoropirimidina y platino.

Fecha aprobación indicación: FDA junio 2020, EMA octubre 2020.

Pronóstico del paciente y parámetros de beneficio que se consiguen.

El cáncer de esófago, según estimaciones de GLOBOCAN 2021, se sitúa en noveno lugar mundial respecto a incidencia (excluyendo los tumores de piel no melanomas), representando el 3,1% de todos los tumores, y el sexto en mortalidad en 2020 (1).

La incidencia varía mucho dependiendo de la región, así un 78% se produce en Asia comparado con el 9% de Europa.

En España, según datos publicados por SEOM, la incidencia estimada para 2020 es de 2.368 casos, situándose en vigésimo lugar de los tumores sólidos, siendo más frecuente en hombres (entre 3 y 10 veces según el área) y con una mortalidad de 738 casos en el primer semestre de 2020 (2).

Se presenta a la edad de los 55-70 años siendo poco frecuente por debajo de los 40 años. Con respecto a la histología, el carcinoma escamoso es el más frecuente a nivel mundial, viendo disminuida su incidencia en los últimos 20 años; mientras que el adenocarcinoma es más frecuente en países desarrollados, aumentando su incidencia.

En 2016, el Cáncer Genome Atlas Research Network (TCGA) describe, según las características moleculares, 3 subtipos en el carcinoma escamoso (3):

- ESCC1 con características similares a otras neoplasias de células escamosas, algunas asociadas a peor pronóstico y resistencia a quimioterapia.
- ESCC2 con mayor infiltración leucocitaria y mayor expresión de BST2.
- ESCC3 con activación de la vía PI3K .

Entre los factores pronósticos del carcinoma de células escamosas, además del estadio, encontramos el grado de diferenciación, la localización, el estado general y nutricional del paciente.

Aproximadamente un 35% se presenta como enfermedad metastásica al diagnóstico, y hasta un 72% de los pacientes resecados van a recaer.

De forma global, la supervivencia a los 5 años es de un 20% para el adenocarcinoma y del 15% para el escamoso. En los estadios localizados la supervivencia es del 47% y de un 5% para los estadios IV (4).

En el carcinoma escamoso de esófago avanzado/metastásico y recurrente las estrategias de tratamiento van encaminadas a paliar los síntomas, como stents para el tratamiento de la disfagia, radioterapia externa o braquiterapia y quimioterapia buscando aumentar la supervivencia, siempre y cuando el ECOG del paciente lo permita.

Tanto las guías NCCN, ESMO y SEOM recomiendan en primera línea la asociación de cisplatino u oxaliplatino con fluoropirimidina (5FU o Capecitabina), basado en los resultados de ensayos clínicos fase III, pero con escasa presencia de tumores esofágicos, y de estos los más frecuentes son los adenocarcinomas esofágicos y de la unión gastroesofágica.

Aproximadamente un 60% de los pacientes que progresan a un primer tratamiento van a ser candidatos a una segunda línea de tratamiento. Los resultados de ensayos fase II observan pequeñas mejoras, con una mediana de supervivencia de 6 meses y con elevada toxicidad, siendo los taxanos los fármacos más empleados, aunque no disponemos de un estándar.

La mayoría de los pacientes progresan rápidamente o suspenden el tratamiento por los eventos adversos.

En los estudios fase III con inmunoterapia, también se ha observado, un deterioro en la calidad de vida de los pacientes que reciben el brazo de quimioterapia.

Existe pues una necesidad, no cubierta, que mejore estos resultados en supervivencia, con perfil de seguridad manejable y que aumente la calidad de vida de estos pacientes.

En este contexto, se han comunicado los resultados del fase III ATTRACTION-3 con nivolumab (inhibidor de PD-1) vs taxano (docetaxel o paclitaxel) para pacientes con carcinoma escamoso de esófago irreseccable o recidivado, refractarios a platino y fluoropirimidinas, con beneficio significativo en supervivencia global (SG), con aumento en la mediana de supervivencia de 2,5 meses con nivolumab frente a taxanos (5).

Tras estos resultados tanto FDA como EMA aprobaron, en 2020, nivolumab en segunda línea de carcinoma epidermoide de esófago independientemente de la expresión de PD-L1.

2. TÍTULO: Informe SEOM de evaluación de nivolumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) avanzado, recurrente o metastásico irreseccable después de una quimioterapia previa a base de fluoropirimidina y platino.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: abril 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO:

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151014002/1151014002_ft.pdf (6)

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

Aplicamos los dos componentes de la escala ESMO-MCBS v1.1 Form 2a para estos resultados en la población analizada (7):

- Terapias no curativas con objetivo principal de Supervivencia Global (SG)
- Medianas de SG con el tratamiento estándar \leq 12 meses

Resultados del estudio Fase III ATTRACTION-3:

- Mediana SG en brazo experimental con nivolumab: 10.9 meses (IC95%: 9.2-13.3).
- Mediana SG en brazo control (docetaxel o paclitaxel): 8.4 meses (IC95%: 7.2-9.9).
- HR 0.77 (IC95%: 0.62-0.96; $p=0.019$).

Mejoría en la toxicidad grado 3-4 del brazo experimental.

Mejoría en calidad de vida en el brazo experimental.

Aplicación escala ESMO-MCBS v1.1 Form 2A

- Grado 3 sobre 4 ($HR \leq 0.65$ AND gain \geq 2months OR < 3)
- CdV/Toxicidades Grados 3-4:
 - Muestra el objetivo secundario de CdV una mejoría: SI
 - Hay menos toxicidad grado 3-4 (no incluye alopecia, mielosupresión, sino más bien náuseas, diarrea, astenia...), estadísticamente significativa que impacten en el bienestar: NO
- Magnitud final ajustada: 4 (3+1)

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

Diseño

El estudio ATTRACTION-3, es un ensayo fase III, internacional, multicéntrico, randomizado 1:1 que investiga la eficacia y seguridad de nivolumab frente a quimioterapia con taxano (docetaxel o paclitaxel según elección del investigador) en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastásico irresecable tras quimioterapia previa a base de fluoropirimidina y platino. Figura 1.

El comparador (taxano) es una opción recomendada por las guías clínicas, aunque no exenta de toxicidad y con beneficio modesto.

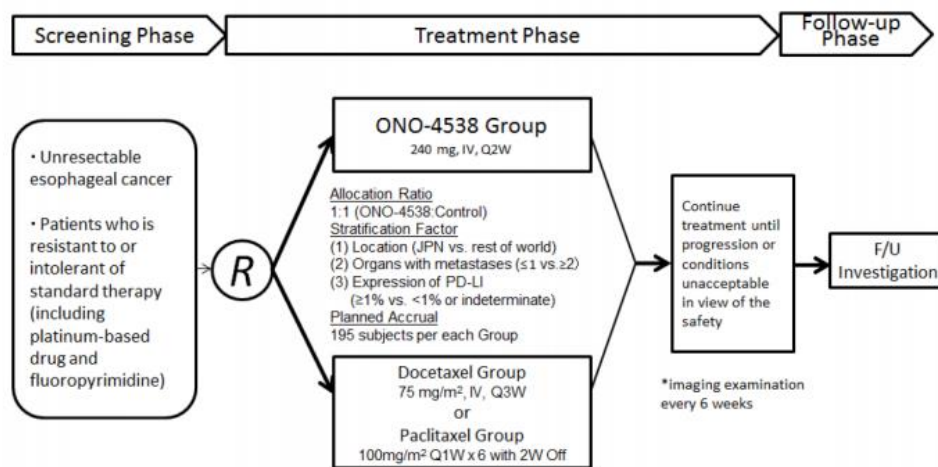


Figura 1: Diseño estudio ATTRACTION-3

La valoración de respuesta mediante TAC se realiza cada 6 semanas durante el primer año y posteriormente cada 12 semanas, siguiendo los criterios RECIST versión 1.1.

Objetivos

El objetivo principal es la SG en la población ITT (419 pacientes), siendo lo recomendado y lo que los investigadores comunican en la publicación, siendo ésta de 10.9 meses (IC95%: 9.2-13.3) para nivolumab vs 8.4 meses (IC95%: 7.2-9.9) para quimioterapia con taxanos, HR 0.77 (IC95%: 0.62-0.96; p=0.019).

Dentro de los objetivos secundarios se incluyen: la tasa de respuesta objetiva (19% vs 22%), tasa de control de enfermedad (37% vs 63%), la supervivencia libre de progresión (1.7 meses vs 3.4 meses; HR 1.08 (IC 95%: 0.87-1.34)), la duración de la respuesta (6.9 meses vs 3.9 meses), tiempo a la respuesta (2.6 meses vs 1.5 meses), y la seguridad de todos los pacientes que recibieron, al menos, una dosis (que se comentará más adelante).

Un 57% de los pacientes del brazo de nivolumab y 55% del brazo de taxanos recibieron nueva línea de tratamiento, porcentaje superior a lo habitual en este tipo de tumores, lo que refleja que se trata de una población muy seleccionada.

Se llevó, además, a cabo un análisis exploratorio pre-especificado de calidad de vida a través del cuestionario EuroQol 5D (EQ-5D-3L), donde se evalúan 5 dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividad habitual, dolor y ansiedad/depresión) y cada dimensión en 3 niveles.

Población incluida

Sólo se incluyó la histología escamosa o adenoescamosa.

Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo basado en platino y fluoropirimidina. En los criterios de inclusión queda bien definido el concepto de enfermedad refractaria donde se incluye:

- la enfermedad progresiva o recaída durante el tratamiento previo (quimio o quimiorradioterapia) o,
- en las 8 semanas siguientes a la última dosis de tratamiento o,
- en las 24 semanas siguientes a la última dosis de tratamiento en los casos en los que hubo respuesta completa (confirmada esta por dos o más evaluaciones consecutivas) o,
- en las 24 semanas siguientes a la última dosis de neoadyuvancia o adyuvancia asociada a resección R0.

Entre otros aspectos a destacar:

- El 100% de los pacientes presentaban ECOG 0-1.
- Aunque el estudio es internacional el 96% de los pacientes fueron asiáticos.
- Los pacientes se estratificaron en función de la expresión de PD-L1, 48% y 49% de los pacientes de ambos grupos presentaban niveles de expresión de PD-L1 de al menos 1%.

Plan estadístico

El estudio fue diseñado para detectar un HR de muerte de 0.7, es decir una reducción del 30% del riesgo en el brazo con nivolumab en comparación con quimioterapia (y una mediana de 7.2 meses en grupo control y 10.3 meses en el experimental), con un poder del 90% para un error bilateral tipo I por debajo del 5%, para ello se estima que el número de eventos requeridos es de 331 y el número de pacientes a incluir es de 390.

Randomización

La randomización fue aleatoria 1:1, se estratificaron los pacientes en función de la localización geográfica (Japón vs resto del mundo), número de órganos metastásicos (≤ 1 vs ≥ 2) y expresión de PD-L1 ($< 1\%$ vs $\geq 1\%$). Se randomizaron 210 pacientes al brazo de nivolumab y 209 al brazo de quimioterapia.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

La calidad de vida fue un análisis exploratorio pre-especificado. Los cuestionarios se realizaron cada 6 semanas durante el tratamiento, y cada 12 semanas durante la fase de

seguimiento. La tasa de cumplimentación de los cuestionarios fue elevada (más del 85% completados hasta la semana 42).

Hubo una mejor calidad de vida favorable a nivolumab en todos los puntos temporales siendo significativa en las semanas 18 a 30 para el EVA EQ-5D-3L y para el índice de utilidad en las semanas 24 a 42.

Los pacientes tratados con nivolumab tuvieron menor riesgo de deterioro en CVRS, siendo la mediana del tiempo hasta el deterioro para la EVA EQ-5D-3L de 4.3 meses versus 2.7 meses con taxanos, HR=0.65 (IC 95%: 0.49-0.86; p=0.0030) y para el IU (índice de utilidad) de 4.2 meses versus 2.9 meses, HR 0.73 (IC 95%: 0.55-0.97; p=0.032).

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

En un meta-análisis de 2011 se analizó el papel de la segunda línea en cáncer de esófago, se incluyeron 25 ensayos clínicos y 4 abstracts.

10 de los estudios incluían carcinomas escamosos, 4 adenocarcinomas y 15 de ambos subtipos histológicos. La mayoría administraban docetaxel como esquema de segunda línea en combinación con platinos. Las respuestas oscilaban entre el 0 y 39%. Hubo dos pequeños estudios que reportaron 50 y 63% de RO, los tiempos a la progresión fueron entre 1.6 meses y 6.2 meses y la SG entre los 4 y 11.4 meses (8).

En una publicación, reciente, de datos de vida real en EEUU con 374 pacientes con carcinoma escamoso de esófago avanzado o metastásico entre 2011 y 2019, se analizaron 86 pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento, no observándose diferencias entre las características de los pacientes que recibieron tratamientos basados en taxanos (43%) frente a los que no recibieron taxanos (FOLFOX, FP, ECF/DCF). La SG fue superior en los que recibieron taxanos con mediana de 7.3 meses versus 5.1 meses; la duración del tratamiento fue más corta en los pacientes que recibieron tratamiento basado en taxanos 2.1 meses versus 3.3 meses.

En el análisis multivariable se asoció a una mayor SG: tratamiento basado en taxanos, sexo femenino, estadios iniciales I-III y ECOG 0-1 (9).

No se disponen de meta-análisis en la actualidad que evalúen el papel de la inmunoterapia en cáncer escamoso de esófago.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

Actualmente se está analizando el papel de la expresión de PD-L1, así como la inestabilidad de microsatélites y la carga mutacional del tumor como posibles biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia.

Se ha asociado la elevación de PD-L1 con el pronóstico en pacientes con carcinoma escamoso de esófago, y se ha evaluado su papel como biomarcador para tratamiento con inhibidores de PD-1/PD-L1. No existe método estandarizado -en la actualidad- para la determinación de la expresión de PD-L1 en tumores esofágicos.

En el estudio ATTRACTION-3 no se han observado diferencias en la SG en función de la expresión de PD-L1 (utilizando en score TPS) determinado por inmunohistoquímica (PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay; Dako, an Agilent Technologies Company, Santa Clara, CA, USA).

Un 48% de los pacientes del brazo de nivolumab y 49% del brazo de quimioterapia presentaban PD-L1 \geq 1%. Aunque hubo una diferencia de un 15% entre los HR en favor del grupo con expresión PD-L1 \geq 1% (HR 0.69 vs 0.85 para PD-L1 < 1), no hubo interacción y ambos grupos se benefician frente al brazo control con quimioterapia.

No obstante, el hecho de que haya una mayor tasa de progresión y mayor riesgo de muerte en las primeras semanas de tratamiento con nivolumab, se hace necesario que se sigan buscando biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia para una mejor selección de los pacientes.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Nivolumab en segunda línea tras progresión a platino y fluoropirimidina supone un incremento de SG de 2.5 meses frente a quimioterapia con taxanos, siendo ésta de 10.9 meses y 8.4 meses respectivamente, HR 0.77 (IC95%: 0.62-0.96; p= 0.019), con un perfil de toxicidad aceptable y mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Este beneficio de 2.5 meses es clínicamente relevante dado el mal pronóstico que tienen los pacientes con carcinoma escamoso de esófago. Los porcentajes de supervivencia a los 12 y 18 meses es favorable a nivolumab versus taxanos (47% vs 34% y 31% vs 21% respectivamente), datos que mejoran los esquemas hasta ahora utilizados. Figura 2.

Hay que reseñar que las curvas de SG se cruzan a los 5 meses, pero se llevó a cabo un análisis post-hoc utilizando el test de log-rank ponderado teniendo en cuenta el efecto de riesgos no proporcionales, es decir, que pondera el inicio tardío del efecto mostrando una diferencia significativa en la SG entre los dos grupos a favor de nivolumab (p=0.0019).

Se observaron un 15% de muertes tempranas en el brazo de nivolumab frente a 7% en el brazo de quimioterapia (ello pudiera justificarse por el conocido efecto retardado de la inmunoterapia), aunque el riesgo de muerte con nivolumab se reduce a los 2.49 meses.

No se observaron diferencias significativas en la SLP, aunque a partir del quinto mes las curvas se separan a favor de nivolumab. Figura 3.

Tampoco se observaron diferencias en la tasa de respuestas objetivas. En este sentido, cómo evaluar la respuesta mejoraría el diseño de futuros ensayos clínicos, donde se utiliza inmunoterapia; en este estudio ésta ha sido valorada mediante criterios RECIST 1.1 que no son los más idóneos para la valoración con este tipo de fármacos.

El tiempo a la respuesta es de 1.1 mes más con nivolumab frente a los taxanos; esto confirma como en otros estudios realizados en diferentes neoplasias que precisan un tiempo para alcanzar esta respuesta, siendo ésta algo más tardía que con quimioterapia.

Una vez alcanzada la respuesta su duración es significativamente mayor con nivolumab, con una mediana de 6.9 meses vs 3.9 meses. Figura 4

En base a los resultados de este estudio, nivolumab estaría indicado en segunda línea de tratamiento en pacientes con carcinoma escamoso de esófago y que presenten buen estado general.

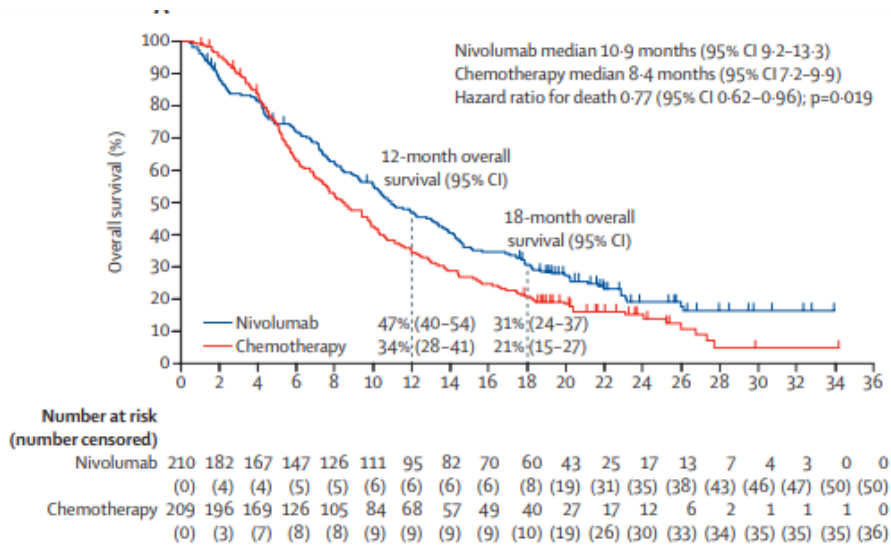


Figura 2: Supervivencia Global

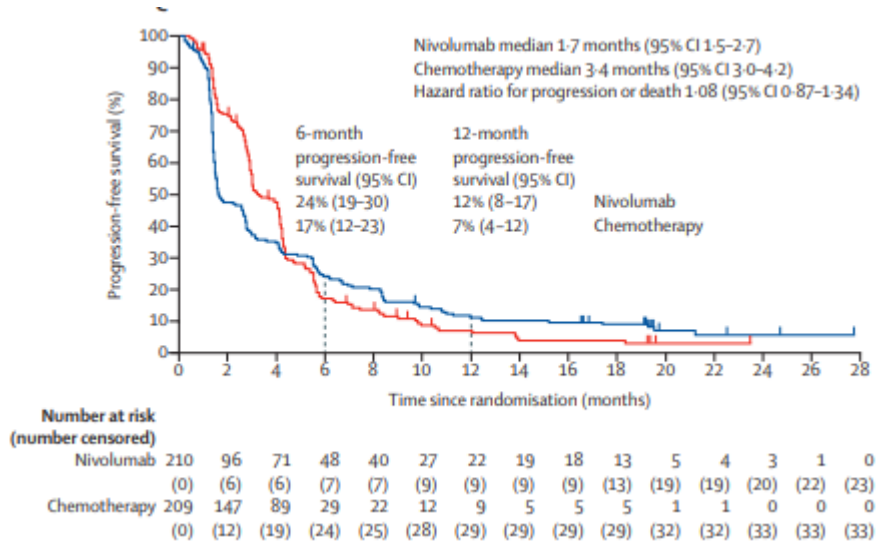


Figura 3: Supervivencia libre de progresión

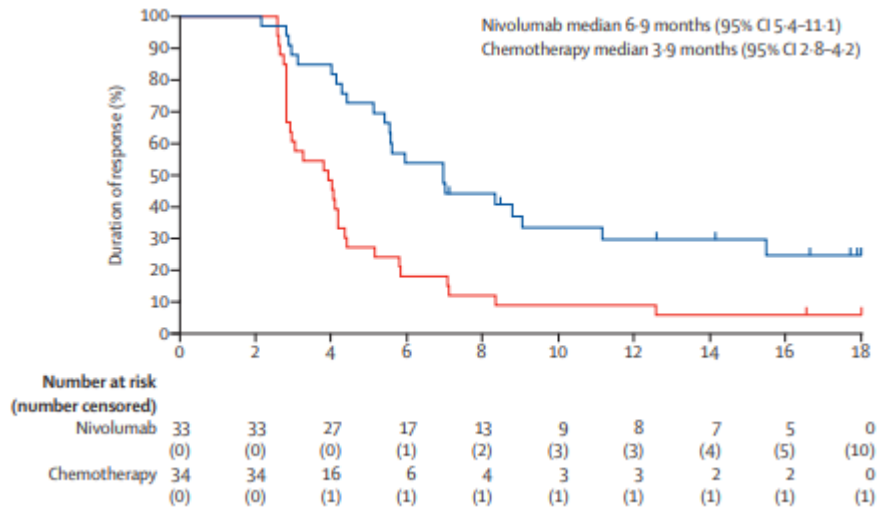


Figura 4: Duración de la respuesta

En principio, y sin estándar de tratamiento en segunda línea, en este tipo de pacientes con buen estado general y en base al perfil de toxicidad favorable y en la mejor de calidad de vida, nivolumab se posicionaría de elección. No obstante, está por definir si la inmunoterapia en combinación con quimioterapia se posicionará en la primera línea.

Los resultados recientemente comunicados del estudio fase III KEYNOTE-590, en primera línea de tratamiento con CDDP+5FU +/- pembrolizumab en cáncer de esófago localmente avanzado/metastásico, han supuesto un beneficio en la SG independientemente de la expresión de PD-L1 y tipo histológico, siendo de 12.4 vs. 9.8 meses, HR 0.73 (IC 95% : 0.62–0.86, $p < 0.0002$) y con especial beneficio en los escamosos con CPS ≥ 10 con mediana de SG 13.9 vs. 8.8 meses, HR 0.57 (IC95%: 0.43–0.75, $p=0.012$), resultados que podrían cambiar el estándar en primera línea (10).

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA

FDA y EMA aprueban nivolumab con fecha 10 de junio y 16 octubre de 2020, respectivamente, para pacientes con carcinoma escamoso de esófago avanzado, no resecable, recurrente o metastásico, tras tratamiento previo basado en fluoropirimidina y platino.

b. Guías de práctica clínica internacionales

La guía de práctica clínica NCCN, versión 2.2021, en cuanto a la segunda línea con nivolumab, lo posiciona (dependiendo del ECOG y del esquema recibido en primera línea) como esquema preferente para carcinoma de células escamosas de esófago, independientemente de la expresión de PD-L1, con categoría 1A (11).

La guía ESMO más reciente es de 2016 y la de ESMO adaptada a población asiática es de 2018, donde aún pendiente de los resultados de los diferentes EC no se dan recomendaciones para inmunoterapia (12).

En relación a la evaluación de ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) para nuevas terapias en cáncer esofágico, cuantifica el beneficio de nivolumab en la indicación aprobada en base a los datos del ensayo fase III ATTRACTION-3 en un valor ESMO-MCBS v1.1 form 2a de 4 (13).

c. Guía SEOM más reciente

La fecha de publicación más reciente de la guía SEOM para cáncer esofágico es de noviembre de 2016, donde se hace referencia a los pocos datos que se disponen sobre la eficacia de la segunda línea de tratamiento de forma global, haciendo referencia en la misma a la actividad prometedora de los inhibidores de control inmunológico en pacientes pretratados (14).

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica

a. Coste-oportunidad general

Nivolumab aporta la posibilidad de un aumento en la SG y una mejor calidad de vida frente a tratamiento con taxanos en segunda línea de tratamiento en pacientes con carcinoma escamoso de esófago, independiente de la expresión de PD-L1, con un perfil de toxicidad manejable y controlable según se recoge en la ficha técnica.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

El perfil de toxicidad en el ensayo fase III ATTRACTION-3 es favorable a nivolumab frente a taxanos, con una menor incidencia de eventos adversos de forma global con nivolumab 66% vs 95%. Los más frecuentes con nivolumab fueron diarrea (11%), toxicidad cutánea (11%), disminución apetito (8%) y en los tratados con taxanos fueron: alopecia (47%), neutropenia (37%), leucopenia (35%).

Centrándonos en los eventos adversos grados 3-4, también, fueron menores (18% vs 63%) siendo la anemia en un 2% de los casos el más frecuente con nivolumab y neutropenia en el 28% de los casos en el brazo de quimioterapia, con un 11% de neutropenia febril. Tabla 1.

Ello supuso un menor número de retrasos de tratamiento con inmunoterapia; por otro lado, la discontinuación de tratamiento fue similar en ambos brazos, el número de fallecimientos relacionados con el tratamiento fueron 2 y 3 respectivamente.

Supone una indicación de tratamiento en segunda línea para lo que no había un estándar, aprobada tanto por FDA como por EMA, consiguiendo el objetivo primario del estudio que fue la supervivencia global, con una menor toxicidad que la quimioterapia, aunque no significativa y una mejora en la calidad de vida.

| | Nivolumab group (n=209)* | | | | Chemotherapy group (n=208)* | | | |
|---|--------------------------|----------|---------|---------|-----------------------------|----------|----------|---------|
| | Grade 1-2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | Grade 1-2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| All events | 99 (47%) | 33 (16%) | 5 (2%) | 0 | 65 (31%) | 85 (41%) | 46 (22%) | 2 (1%) |
| Serious events | 13 (6%) | 16 (8%) | 4 (2%)† | 0 | 6 (3%) | 31 (15%) | 8 (4%) | 2 (1%) |
| Events leading to discontinuation | 10 (5%) | 8 (4%) | 0 | 0 | 6 (3%) | 9 (4%) | 3 (1%) | 1 (<1%) |
| Events leading to death‡ | 0 | 2 (1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1%) | 0 | 2 (1%) |
| Events in 10% or more of treated patients in either group | | | | | | | | |
| Rash | 22 (11%) | 1 (<1%) | 0 | 0 | 29 (14%) | 2 (1%) | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 20 (10%) | 2 (1%) | 0 | 0 | 18 (9%) | 2 (1%) | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 14 (7%) | 2 (1%) | 0 | 0 | 46 (22%) | 10 (5%) | 0 | 0 |
| Fatigue | 14 (7%) | 1 (<1%) | 0 | 0 | 34 (16%) | 9 (4%) | 0 | 0 |
| Malaise | 9 (4%) | 0 | 0 | 0 | 45 (22%) | 0 | 0 | 0 |
| Stomatitis | 4 (2%) | 1 (<1%) | 0 | 0 | 24 (12%) | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Nausea | 4 (2%) | 0 | 0 | 0 | 33 (16%) | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Alopecia | 3 (1%) | 0 | 0 | 0 | 98 (47%) | 0 | 0 | 0 |
| Arthralgia | 3 (1%) | 0 | 0 | 0 | 20 (10%) | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Neutrophil count decreased | 2 (1%) | 1 (<1%) | 0 | 0 | 17 (8%) | 29 (14%) | 30 (14%) | 0 |
| Anaemia | 1 (<1%) | 4 (2%) | 0 | 0 | 30 (14%) | 19 (9%) | 0 | 0 |
| White blood cell count decreased | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 | 0 | 26 (13%) | 32 (15%) | 14 (7%) | 0 |
| Neutropenia | 1 (<1%) | 0 | 0 | 0 | 11 (5%) | 18 (9%) | 11 (5%) | 0 |
| Peripheral sensory neuropathy | 1 (<1%) | 0 | 0 | 0 | 46 (22%) | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Febrile neutropenia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 (9%) | 4 (2%) | 0 |
| Neuropathy peripheral | 0 | 0 | 0 | 0 | 21 (10%) | 1 (<1%) | 0 | 0 |

Data are n (%). *Patients who received at least one dose of the assigned treatment. †One case of grade 4 diabetic ketoacidosis was not reported before the data cutoff and therefore not captured here.
‡The deaths in the nivolumab group were due to interstitial lung disease and pneumonitis; the deaths in the chemotherapy group were due to pneumonia, spinal cord abscess, and interstitial lung disease. Some patient had adverse events lower than grade 5 that subsequently led to death.

Tabla 1: Toxicidades y grados ATTRACTION-3.

c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

Los pacientes fueron estratificados en función de la localización geográfica (Japón vs resto del mundo), número de órganos metastásicos (≤ 1 vs ≥ 2) y expresión de PD-L1 ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$).

En el análisis de subgrupos de forma global todos se benefician del tratamiento con nivolumab.

En el análisis multivariable fueron factores predictivos de supervivencia: ECOG, recurrencia de la enfermedad y el tener antecedentes de tabaquismo.

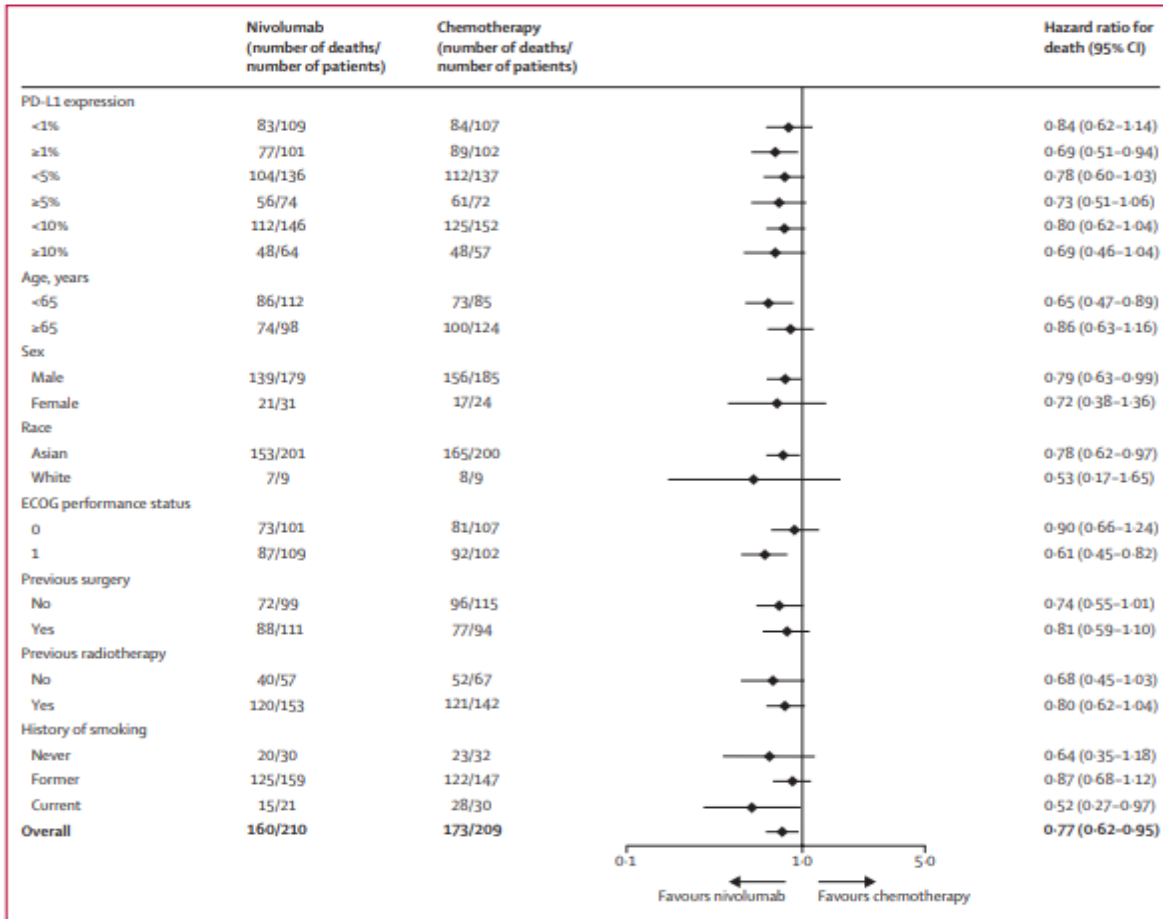


Figure 3: Subgroup analysis of overall survival

Hazard ratios and the corresponding 95% CIs for nivolumab relative to chemotherapy were calculated using the unstratified Cox proportional hazards model. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

Nivolumab es el primer fármaco dentro de los inmuno checkpoints que ha demostrado beneficio en SG en segunda línea de tratamiento para pacientes con carcinoma escamoso independientemente de la expresión de PD-L1 cuantificada por TPS.

Se posiciona como opción terapéutica frente a la quimioterapia que hasta ahora era la opción con unos resultados pobres y a expensas de toxicidad elevada.

Necesitamos biomarcadores que nos permitan seleccionar mejor a la población que se pueda beneficiar, y en cuanto a la expresión de PD-L1, ver el método más útil para su determinación, si CPS o TPS.

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente.

Con nivolumab existe una mejora en la calidad de vida, así como retraso en el deterioro de la calidad de vida con respecto a la quimioterapia.

No se analizaron en el ensayo la carga económica para el paciente y cuidadores.

Todos los tratamientos del estudio son se administración iv, mientras que nivolumab es cada 2 semanas, docetaxel cada 3 y paclitaxel semanal durante 6 semanas seguidas más dos de descanso, lo que supone por un lado más frecuentación al hospital de día y, si es comparado con paclitaxel, un menor número de citas en hospital de día. Por otro lado, al tener una mejor toxicidad que el brazo de quimioterapia, puede conllevar a una menor incidencia de ingreso hospitalario que impacte positivamente en cuidadores y en carga económica.

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

No existe estudio de coste-efectividad en nuestro medio.

En un estudio chino que analiza nivolumab frente a quimioterapia en segunda línea, refleja que la eficacia y el coste incremental fueron de 0.107 años de vida ajustados a calidad y 14.627,90 dólares, lo que supuso una relación coste/efectividad de 136.709,35 dólares/QALY año de vida, concluyendo que no es una opción rentable desde la perspectiva de la sociedad china (15).

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Los pacientes candidatos serían aquellos que han progresado a una primera línea y mantienen buen ECOG (0,1). Aproximadamente un 60% de los pacientes que reciben una primera línea de tratamiento, serían candidatos a una segunda línea, no obstante, es cierto que, en los estudios retrospectivos llevados a cabo, aproximadamente el 50% presentan ECOG 0,1, el resto presentan ECOG ≥ 2 , por lo que no todos los pacientes que progresan a primera línea serían candidatos, por otro lado, en el estudio también son excluidos aquellos pacientes con tumores T4 y con malnutrición.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Aunque el estudio es positivo en cuanto a su objetivo principal, es cierto, que la población del estudio en su gran mayoría era asiática, y se deberían de corroborar estos datos en población no asiática. Dado el escaso número de pacientes no asiáticos presentes en ATTRACTION-3 (n=18), no se puede determinar la magnitud del beneficio.

En un meta-análisis reciente de estudios fases II y III de diferentes tumores, se compara a eficacia terapéutica de inhibidores de PD-1 y PD-L1 en población asiática y no asiática, fueron incluidos un total de 11020 pacientes, la HR global estimada para la SG fue de 0.69 (IC 95%: 0.61-0.77) mientras que para no asiáticos fue de 0.82 (IC 95%: 0.77-0.88), lo que refleja un beneficio en SG para los asiáticos, aunque algo menor se confirma el beneficio en la población no asiática (16).

Es necesario seguir investigando sobre biomarcadores; si la expresión de PD-L1 es predictor de respuesta (aunque no ha habido diferencias estadísticas en el estudio, hubo una tendencia a mejor supervivencia en aquellos con expresión PD-L1 \geq 1%); determinar qué método es el mejor para su determinación (CPS, TPS); el papel de la carga mutacional; y el perfil de pacientes que más se pueden beneficiar de este tipo de terapias.

Otras de las dudas, planteamientos es dónde se posicionaría la inmunoterapia, si como apuntan los estudios fase III, en primera línea o líneas posteriores.

Sería interesante conocer, además los resultados en vida real.

6. CONCLUSIONES

El estudio demuestra un beneficio en SG con nivolumab en segunda línea frente a quimioterapia con diferencias significativas y clínicamente relevantes, dado el mal pronóstico de la enfermedad. Este beneficio es en población muy seleccionada, por ECOG, tumores no T4, entre otras, quizás no indicado para pacientes con enfermedad rápidamente progresiva que se puedan beneficiar de quimioterapia por la posibilidad de una respuesta precoz.

Aunque en el estudio este beneficio es independiente de la expresión de PD-L1, habría que buscar cual sería la mejor forma de determinación de expresión de PD-L1 y corroborar estos resultados.

Por otro lado, hay poca representación de población no asiática, y pueden existir ciertas diferencias. Por los datos que conocemos, la población asiática también se beneficiaría, aunque no se puede establecer cuánto, por lo que sería interesante evaluar esta población.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Con los datos disponibles en segunda línea y con los resultados obtenidos en el estudio ATTRACTION-3, nivolumab se posiciona como nuevo estándar en segunda línea en cáncer escamoso de esófago, en pacientes seleccionados y con ECOG 0-1.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Las cifras del cáncer en España 2021 – SEOM. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
3. Kim J, Bowlby R, Mungall A, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017; 514. 169-174.
4. Rice TW, Grees DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagogastric junction-major changes in the American Joint Committee on cancer eight edition cancer staging manual. *CA Cancer Journal of Clinic* 2017; 67 (4): 304-317.
5. Kato K, Cho BY, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; www.thelancet.com/oncology **Published online September30, 2019** [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30626-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30626-6)
6. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151014002/1151014002_ft.pdf
7. Disponible en (30/4/2021): <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-231-1>
8. Thallinger CMR, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4709-14.
9. Pranav A, Gricar J, Zhang Y, et al. Real-World treatment patterns and Outcomes in patients receiving second-line therapy for advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Adv Ther* 2020; 37(7): 3392-3403.
10. Kato K, Sun J-M, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study. *Ann. Oncol.* 2020;31: S1192–S1193. LBA8_PR. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2298
11. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
12. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol* 27 (Suppl 5): v60-v67.
13. ESMO-MCBS: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-229-1>
14. Martín-Richard M, Díaz Beveridge R, Arrazubi V, et al. SEOM clinical guideline for diagnosis and treatment of esophageal cancer (2016). *Clin. Transl. Oncol* (2016); 18: 1179-86.
15. Zhang PF, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Future Oncol* 2020; 16 (17): 1189-1189
16. Peng L, Quin BD, Xiao K, 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, vol 9, nº1: 1-8.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés en relación al presente trabajo