

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE NIVOLUMAB ADYUVANTE EN
CÁNCER DE ESÓFAGO Y UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA
CON ENFERMEDAD PATOLÓGICA RESIDUAL TRAS
QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y CIRUGÍA**

1. RESUMEN

- El tratamiento adyuvante con nivolumab se recomienda en cáncer de esófago y unión esofagogástrica que, habiendo recibido quimiorradioterapia neoadyuvante, presente enfermedad residual en el análisis histopatológico tras la cirugía.
- Se recomienda el tratamiento adyuvante con nivolumab en cáncer de esófago y unión esofagogástrica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía con categoría 1 por la NCCN (1), sin estar incluida hasta la fecha en las últimas actualizaciones en las guías de recomendación de ESMO y SEOM, anteriores a la evidencia que justifica la indicación (2,3).
- Actualmente cuenta con indicación aprobada por la FDA y por la EMA para el el tratamiento adyuvante en cáncer de esófago y unión esofagogástrica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante (4).
- El pronóstico de los pacientes con cáncer de esófago y unión esofagogástrica localizados tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía, pese al beneficio demostrado de esta estrategia neoadyuvante frente a la cirugía aislada en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de supervivencia global (SVG), se estima en 50 meses de SVG, siendo esta perspectiva inferior en el aproximadamente 70% de los casos en los que, tras quimiorradioterapia, no se alcanza la respuesta completa patológica en la pieza quirúrgica (5,6). El tratamiento con nivolumab adyuvante tras quimiorradioterapia y cirugía, en los pacientes con enfermedad patológica residual, ha demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad frente a placebo, con un perfil de seguridad que no impacta en la calidad de vida de los pacientes (7-9).

2. TÍTULO:

Informe SEOM de evaluación de nivolumab adyuvante en cáncer de esófago y unión esofagogástrica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

13 de diciembre de 2021.

4. INFORMACIÓN RELATIVA AL FÁRMACO

Nombre genérico: Nivolumab

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

Estructura química: 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 (Ig) antiPD-1, obtenidas de ratón, en cadenas kappa y en la región constante de IgG4 humanas con mutación S228P (que mejora su estabilidad).

Mecanismo de acción: Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG4 que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2.

Ficha técnica Nivolumab (anexo):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014002/FT_1151014002.html

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico (10,11):

Escala ESMO (v 1.1) aplicada:

- Escala 1 para nuevas estrategias de tratamiento adyuvante o nuevas terapias potencialmente curativas.

Resultados estudio Checkmate 577:

- Objetivo principal SLE: HR 0.69 (IC 96.4%, 0.56 – 0.86; P<0.001).
- SLE de 22.4 meses en el brazo de nivolumab adyuvante frente a 11 meses en el brazo de placebo adyuvante.
- Ausencia de impacto en la calidad de vida.

Aplicación de escala ESMO:

- Grado A para una estrategia con intención curativa.
- Basado en resultados de SLE (como objetivo principal) sin resultados maduros de SVG.

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.

El ensayo clínico CheckMate 577 es un estudio fase III aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, realizado a nivel mundial, que evaluó el tratamiento adyuvante con nivolumab en cáncer de esófago y unión esofagogástrica. Los criterios de inclusión más relevantes comprendían: pacientes con ECOG 0-1 y diagnóstico inicial de carcinoma de esófago o de la unión esofagogástrica (carcinoma epidermoide o adenocarcinoma, independientemente de la expresión de PD-L1) estadios II y III que, tras tratamiento quimiorradioterápico neoadyuvante [CROSS (5) y otros esquemas], presentaban enfermedad residual en el análisis histopatológico de la pieza de resección quirúrgica R0. La aleatorización fue 2:1 entre nivolumab (240 mg. cada 2 semanas durante 16 semanas., seguido de 480 mg. cada 4 semanas.) y placebo, respectivamente, con una duración máxima del tratamiento de un año. La aleatorización se realizó estratificada según la expresión de PD-L1 en tumor (TPS), la existencia de ganglios afectados en la pieza histopatológica tras la cirugía, y el tipo histológico. El objetivo principal del estudio fue la SLE (independientemente de que la recaída fuera local o a distancia) evaluada por el investigador. Los objetivos secundarios incluían la SVG a 1, 2 y 3 años; y como objetivos exploratorios se consideraron la seguridad, el intervalo libre de metástasis, y los resultados comunicados por los pacientes (escalas FACT-E, EQ-5D-3L). El seguimiento para SLE se realizó mediante TAC o RNM cada 12 semanas desde el inicio de tratamiento (nivolumab o placebo) durante los dos primeros años, y un con mínimo de una prueba de imagen cada 6-12 meses entre los años 3 a 5 (8).

El estudio CheckMate 577 aleatorizó 794 pacientes (532 a tratamiento con nivolumab, y 262 a tratamiento con placebo). Para los pacientes aleatorizados a nivolumab y placebo, respectivamente, hubo un 34% y 38% de tumores con estadio II al diagnóstico, un 58% y 57% de pacientes con invasión ganglionar en la pieza quirúrgica, con el 60% y 59% de tumores de localización esofágica; el 71% en ambos casos presentaban histología de adenocarcinoma, con un 70% y 75% de expresión PD-L1 (TPS) < 1%, y el 73% y 68% recibieron quimiorradioterapia neoadyuvante según esquema CROSS. Los resultados del estudio CheckMate 577, con un seguimiento medio de 24.4 meses, demuestran un beneficio estadísticamente significativo del tratamiento adyuvante con nivolumab frente a placebo para SLE [22.4 vs 11.0 meses, respectivamente (HR 0.69; 96.4% IC 0.56-0.86; P<0.001)]. El beneficio del tratamiento en términos de SLE fue consistente en los subgrupos previamente especificados, si bien se observaron tendencias a un mayor beneficio de nivolumab adyuvante en histología epidermoide (HR 0.61 vs

0.75 en adenocarcinoma), tumores de localización esofágica (HR 0.61 vs 0.87 en unión esofagogástrica), y con menor estadio ypT en la pieza quirúrgica (HR 0.35 en ypT0, 0.60 en ypT1-2, y 0.84 en ypT3-4). No se han reportado aún resultados de SVG. La recaída a distancia fue menos frecuente en el grupo de pacientes tratados con nivolumab que en el de placebo (29% vs 39%, respectivamente). La duración media del tratamiento con nivolumab y con placebo fue de 10.1 y 9.0 meses, respectivamente; aconteciendo un 34% y 32% de efectos secundarios grado 3 y 4, respectivamente (13% y 6% considerados relacionados con el tratamiento, respectivamente); con un 8% y 3% de efectos adversos graves, respectivamente (astenia, diarrea, prurito y rash, los más frecuentes en el grupo de nivolumab). El 95% y 90% de los pacientes completaron los cuestionarios FACT-E y EQ-5D-3L basal y a los 12 meses de tratamiento, respectivamente, sin demostrarse para ninguno de los grupos de tratamiento un beneficio clínicamente significativo en los índices analizados; consecuentemente se consideró que la calidad de vida se mantuvo durante el periodo de tratamiento.

Si bien el estudio fase III aleatorizado frente a placebo se considera un método adecuado para evaluar la eficacia y seguridad de una nueva estrategia terapéutica a fin de considerar su incorporación a la práctica clínica, el objetivo principal elegido para el estudio CheckMate 577 es controvertido. La SLE se ha correlacionado con la SVG en diferentes tumores localizados; consecuentemente, se considera un objetivo válido para estudios de adyuvancia en estos tumores (12,13), y es aceptado por parte de la escala de beneficio clínico de la ESMO para terapias con intención curativa cuando los resultados de SVG no son maduros (10). No existen análisis que permitan afirmar la correlación de la SLE y la SVG en estudios de cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica localizados. Por lo tanto, aunque los resultados con beneficio estadísticamente significativo en términos de SLE para nivolumab frente a placebo en el estudio CheckMate 577 previsiblemente redundarán en un beneficio en SVG, no podemos afirmarlo con certeza.

La población de pacientes seleccionada para el estudio constituye un grupo heterogéneo de tumores. La inclusión conjunta de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma no es deseable, una vez son consideradas enfermedades diferentes en su desarrollo y abordaje terapéutico (14, 2). Por otra parte, pese a que la clasificación del sistema TNM en su versión más reciente agrupa a los tumores de esófago con la mayoría de los tumores de la unión esofagogástrica (15), es de sobra reconocido que suponen un grupo de tumores con diversas aproximaciones quirúrgicas así como de tratamiento perioperatorio. Sirva como ejemplo la amplia implantación de la quimioterapia perioperatoria en adenocarcinomas de la unión esofagogástrica (2,16), en cuyo supuesto no tendría cabida la aplicación de los resultados alcanzados en estudio CheckMate 577. Incluso la indicación universal de la estrategia de quimiorradioterapia neoadyuvante tipo CROSS en todos estos supuestos está cuestionada (5,17), como pone de manifiesto los diferentes regímenes de quimioterapia combinada con radioterapia utilizados en el estudio CheckMate 577. La exclusión del estudio de aquellos pacientes que, tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía, presentan respuesta completa patológica de la enfermedad, aún justificándose en el mejor pronóstico de los

mismos, pudiera suponer una pérdida de oportunidad por el potencial beneficio de nivolumab adyuvante también en este escenario. Con lo anteriormente expuesto, considerando la estratificación que realizó el estudio CheckMate 577, así como el beneficio consistente del tratamiento en términos de SLE en los subgrupos previamente especificados en el estudio, pese a la diversidad de histología y localización de enfermedad de los pacientes incluidos, podemos afirmar que los resultados del estudio justifican la indicación del tratamiento adyuvante con nivolumab tras la secuencia concreta de tratamiento (quimiorradioterapia neoadyuvante a cirugía) y la existencia de enfermedad residual patológica.

La utilidad clínica de los resultados del estudio CheckMate 577 está condicionada por ser el tratamiento adyuvante con nivolumab el último eslabón en una estrategia de tratamiento. Para el cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica, independientemente de su histología, en cuyo plan terapéutico se haya establecido el uso de quimiorradioterapia neoadyuvante a cirugía, y en los que exista enfermedad residual en el análisis histopatológico de la pieza reseçada, el tratamiento adyuvante con nivolumab implica una mejora de las expectativas de supervivencia de los pacientes al prolongar el intervalo libre de recurrencia (SLE), estando pendiente de análisis su impacto en la SVG. Con esta premisa, el tratamiento adyuvante con nivolumab en cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica se considera un estrategia clínicamente útil.

Como se ha puesto de manifiesto anteriormente, para los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica, además de la quimiorradioterapia neoadyuvante a la cirugía basada en el estudio CROSS (5), otra alternativa de tratamiento es la quimioterapia perioperatoria basada en el estudio FLOT4 (16). Esta última es más comúnmente adoptada en el entorno europeo y no parece que los resultados del estudio CheckMate 577 vayan a cambiar esta circunstancia, considerando la tendencia a un menor beneficio de nivolumab adyuvante en histología adenocarcinoma así como en localización esofagogástrica, sumado a la también tendencia a menor beneficio de la estrategia CROSS en adenocarcinomas.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

Conforme a lo expuesto en el apartado 5.2.a, uno de los objetivos exploratorios del estudio fueron los resultados comunicados por los pacientes (escalas FACT-E, EQ-5D-3L). El 95 y 90% de los pacientes completaron los cuestionarios FACT-E y EQ-5D-3L basal y a los 12 meses de tratamiento, respectivamente, sin demostrarse para ninguno de los grupos de tratamiento un beneficio clínicamente significativo en los índices analizados; consecuentemente se consideró que la calidad de vida se mantuvo durante el periodo de tratamiento (7-9).

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles.

No se disponen de revisiones sistemáticas o metaanálisis relativos al efecto del tratamiento adyuvante tras quimiorradioterapia y cirugía R0 en cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica.

Se dispone de un análisis de pareamiento por puntaje de propensión (propensity score-matched analysis) del National Cancer Data Base (NCDB) de los Estados Unidos realizado sobre pacientes con adenocarcinoma de esófago distal y de estómago (localización en cardias), con estadio clínico T1-N1-3M0 y T2-4N0-3M0, diagnosticados entre 2006 y 2013, y tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía con intención curativa. Este análisis comparó el resultado en términos de SVG de los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante a la cirugía frente a aquellos en los que se realizó seguimiento tras la cirugía. Se identificaron 10086 pacientes (9272 en los que se realizó seguimiento y 814 en los que se administró quimioterapia adyuvante). Un total de 732 pacientes del grupo de quimioterapia se parearon por puntaje de propensión con 3660 pacientes del grupo de observación. La quimioterapia adyuvante se asoció con un incremento de SVG comparada el seguimiento (40 vs 34 meses; HR 0.79; IC 95%, 0.72-0.88). La SVG a 1, 3 y 5 años fue de 88%, 47% y 34% y 95%, 54% y 38% en los grupos de seguimiento y quimioterapia adyuvante, respectivamente. El beneficio en SVG fue homogéneo en la mayoría de los subgrupos analizados (18).

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

En base a los resultados del estudio CheckMate 577, el beneficio del tratamiento en términos de SLE fue consistente en los subgrupos previamente especificados, si bien se observaron tendencias a un mayor beneficio de nivolumab adyuvante en histología epidermoide, tumores de localización esofágica, y con menor estadio ypT en la pieza quirúrgica. Merece especial mención la estratificación que el estudio incluye en su diseño en base a la expresión de PD-L1 en tumor (TPS). Se establecen tres subgrupos de TPS, según la expresión sea <1%, ≥1%, o que ésta sea indeterminada o no haya podido ser evaluada; correspondiendo al 70%, 17% y 13% de los pacientes incluidos en el estudio, respectivamente; y con unas HR de SLE de 0.75, 0.73 y 0.54, respectivamente (7). Consecuentemente, el beneficio de nivolumab adyuvante muestra una eficacia similar independientemente de la expresión de PD-L1 en tumor.

En este mismo sentido, el estudio CheckMate 577 incluye un análisis posthoc del beneficio de nivolumab adyuvante según la expresión de PD-L1 según el denominado puntaje combinado positivo (CPS). Se analizaron 666 pacientes en función de que el CPS fuera ≥5 o <5, correspondiendo al 55.7% y al 44.3% de los pacientes analizados, respectivamente. Pese a que el beneficio de nivolumab se sostuvo en ambos grupos según CPS (HR<1), existe una clara tendencia a un mayor beneficio en el grupo de pacientes con CPS ≥5 (HR 0.62) que en aquellos con CPS <5 (HR 0.89) (7). Sin duda esta podría ser una estrategia a explorar en aras de una optimización en el uso de nivolumab adyuvante en este escenario. Sería igualmente deseable un análisis combinado de expresión de PD-L1 por CPS e histología, considerando el papel que este biomarcador juega en los estudios de inmunoterapia en cáncer esofagogástrico avanzado (19,20), y el impacto que ha

tenido en las recomendaciones sobre estos fármacos en estas indicaciones en Europa.

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.

El tratamiento con nivolumab adyuvante, cuya eficacia en términos de SLE ha sido demostrada frente a placebo en el estudio Checkmate 577 (7), se integra en una secuencia de tratamiento previa claramente definida: quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía, y en el supuesto de persistencia de enfermedad patológica residual en la pieza quirúrgica. Es en este contexto en el que se enmarca, y no cuenta con otras alternativas de indicación en el cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica localizado. Por otra parte, tal y como se demuestra el el diseño del estudio CheckMate 577 en el que nivolumab se compara a placebo, no existía otra alternativa de tratamiento adyuvante sino el seguimiento como actitud recomendada tras el uso de quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía en el cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica. Consecuentemente el uso de nivolumab no desplaza a otro tratamiento, sino que supone un nuevo componente al final de una secuencia: quimiorradioterapia neoadyuvante – cirugía – nivolumab adyuvante.

La incorporación de la inmunoterapia al tratamiento de primera línea de la enfermedad avanzada es un hecho; pembrolizumab y nivolumab cuentan con la opinión favorable por parte de la EMA para su uso, en combinación con quimioterapia, en el tratamiento del carcinoma de esófago y en el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica HER-2 negativo, y en el tratamiento del adenocarcinoma esofagogástrico HER-2 negativo, respectivamente. El impacto que la implementación del uso de nivolumab adyuvante tras quimiorradioterapia y cirugía en cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica localizados pueda tener en el beneficio de la inmunoterapia en el supuesto de recaída y tratamiento en la enfermedad avanzada es actualmente desconocido. No obstante, el hecho de que el tratamiento con nivolumab adyuvante se considere una estrategia con intención curativa disipa a priori la duda sobre la conveniencia de reservar su uso para el contexto del tratamiento de la enfermedad avanzada, donde adquiere una intención paliativa.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA y EMA

El 20 de Mayo de 2021 la FDA aprobó el tratamiento con nivolumab adyuvante para pacientes con cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica completamente resecado, con enfermedad patológica residual, y que hubieran recibido quimiorradioterapia neoadyuvante.

El 24 de Junio de 2021 el Comité para Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP) de EMA recomendó y aceptó la nueva indicación de de tratamiento con nivolumab adyuvante en cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía.

b. Guías de práctica clínica internacionales

La Guía NCCN de cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica en su versión 4.2021 del 3 de Agosto de 2021 incluye la recomendación con categoría 1 (alto nivel de evidencia, consenso uniforme de que la intervención es apropiada) del tratamiento con nivolumab adyuvante tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía, en el supuesto de existencia de enfermedad residual en la pieza quirúrgica (1).

La guía ASCO sobre el tratamiento del cáncer de esófago localmente avanzado no incluye recomendación relativa al tratamiento adyuvante tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía, si bien su fecha de publicación es previa a la difusión de los resultados del estudio CheckMate 577 (21).

La guía ESMO sobre el tratamiento del cáncer de esófago no incluye recomendación relativa al tratamiento adyuvante tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía, si bien su fecha de publicación es previa a la difusión de los resultados del estudio CheckMate 577 (2).

c. Guía SEOM más reciente

La guía SEOM sobre el tratamiento del cáncer de esófago no incluye recomendación relativa al tratamiento adyuvante tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía, si bien su fecha de publicación es previa a la difusión de los resultados del estudio CheckMate 577 (21).

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

El hecho de que el tratamiento con nivolumab adyuvante suponga un nuevo componente en una secuencia de tratamiento, que haya demostrado su beneficio per se diferenciado del de la secuencia previa, comparado frente a placebo, y en un escenario de enfermedad en el que tiene una intención curativa, implica que su no administración en las condiciones recomendadas privaría a los pacientes de la oportunidad de beneficiarse de una nueva estrategia con beneficio demostrado en términos de SLE.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

El tratamiento con nivolumab adyuvante en el cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica localizados, comparado con placebo, tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía con enfermedad residual patológica, ha demostrado un beneficio clínico y estadísticamente significativo en términos de SLE, al prolongar el intervalo libre de enfermedad de los 11.0 meses con placebo a los 22.4 meses con nivolumab (HR 0.69; IC 96.4%, 0.56-0.86; $P < 0.001$). Los resultados en términos de SVG son aún inmaduros.

Este beneficio en términos de SLE se alcanza con una duración media de tratamiento de 10.1 meses (habiéndose considerado una duración máxima de un año), y con una toxicidad grado 3 y 4 similar a la de placebo (34% y 32% respectivamente), con algo más del doble de efectos adversos grado 3 y 4 (13% vs 6% respectivamente) y de efectos adversos graves (8% vs 3% respectivamente) relacionados con el tratamiento. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento y que llevaron a la interrupción del mismo acontecieron en el 8% de los pacientes que recibieron nivolumab y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo. Los efectos adversos relacionados con nivolumab fueron mayoritariamente grado 1-2, predecibles en base a la experiencia previa con el uso de inmunoterapia, y consecuentemente pudiendo ser manejados conforme a recomendaciones ya existentes (7,22).

En conclusión, la toxicidad registrada durante el tratamiento adyuvante con nivolumab en el estudio CheckMate 577 no debiera cuestionar de inicio la indicación de este tratamiento siempre que se plantee en los supuestos contemplados en el citado estudio

- 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).

En base a los resultados del estudio CheckMate 577, el beneficio del tratamiento en términos de SLE fue consistente en los subgrupos previamente especificados, si bien se observaron tendencias a un mayor beneficio de nivolumab adyuvante en histología epidermoide, tumores de localización esofágica, y con menor estadio ypT en la pieza quirúrgica (7). Estas tendencias no permiten excluir a pacientes candidatos a tratamiento, pero orientan a un mayor beneficio en el carcinoma epidermoide de esófago. Es en este contexto donde la indicación de quimiorradioterapia neoadyuvante a cirugía se encuentra más asentada y, por lo tanto, donde parece menos cuestionable el uso de nivolumab adyuvante. Por el contrario en el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica, no parece que la tendencia a un menor beneficio de nivolumab adyuvante tras quimiorradioterapia y cirugía sea la razón que cuestione esta estrategia, sino más bien el cuestionamiento de la quimiorradioterapia neoadyuvante en sí misma, sumada a la evidencia científica e implantación de la quimioterapia perioperatoria.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

Nivolumab cuenta ya con evidencias científicas que han justificado aprobaciones formales en otros tumores sólidos, tanto en estadios localizados como avanzados. El tratamiento con nivolumab adyuvante supone una nueva estrategia de tratamiento, pues implica incorporar la adyuvancia a una secuencia de quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía previas en cáncer de esófago y de la unión esofagogástrico localizados. Es también la primera evidencia del beneficio de la inmunoterapia en un tumor gastrointestinal localizado.

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.

El carácter adyuvante del tratamiento con nivolumab lo sitúa en un escenario de enfermedad localizada en el que habitualmente el paciente debería tener un preservado estado de salud y capacidad para autocuidado, más aún considerando los criterios de inclusión del estudio CheckMate 577 (ECOG 0-1 y ausencia de comorbilidades clínicamente significativas tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía) (7).

El tratamiento con nivolumab adyuvante en cáncer de esófago y unión esofagogástrica se plantea mediante infusión intravenosa de 30 mins. cada 2 sems. durante 16 semanas, y posteriormente cada 4 sems. durante un máximo de un año, habiendo tenido una duración media de 10.1 meses en el estudio CheckMate 577 (7). Más allá del coste específico del tratamiento con nivolumab, pese a la ausencia de impacto en calidad de vida frente a placebo, y un perfil de toxicidad que permite el cumplimiento mayoritario del tratamiento, se ha de considerar las implicaciones que este régimen de tratamiento postoperatorio durante un año pueda tener desde el punto de vista sociolaboral (permanencia en tratamiento activo, costes por desplazamiento, absentismo laboral...).

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

El tratamiento con nivolumab adyuvante tras quimiorradioterapia y cirugía en cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica implica para el sistema sanitario añadir, que no sustituir, el coste económico del fármaco y su administración de forma regular durante un año.

El tratamiento con nivolumab se realiza en régimen ambulatorio mediante infusión intravenosa de 30 mins., que no precisa premedicación. Se recomienda control analítico de hemograma y bioquímica previo a cada infusión, y de función tiroidea previo al inicio y regularmente durante el tratamiento.

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

No existen estadísticas concretas de incidencia de cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica localizados en España. Por otra parte sólo aquellos de éstos que

recibieran quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía, con enfermedad residual patológica, serían candidatos al tratamiento con nivolumab adyuvante y, consecuentemente, podrían beneficiarse del tratamiento de nivolumab adyuvante en base a los resultados del estudio CheckMate 577 (7).

Las últimas estadísticas de España estiman una incidencia de 2.368 casos de cáncer de esófago en 2021 (23). Podemos estimar que, aproximadamente, el 55-60% del cáncer de esófago se diagnostica en estadios con enfermedad locorregional exclusiva, muy poco de estos en estadio temprano, con lo que aproximadamente en España se diagnosticarán 1.300 casos de cáncer de esófago estadio clínico II-III en 2021. Alrededor de un tercio de estos pacientes presentarán carcinoma epidermoide, donde la indicación de la quimiorradioterapia neoadyuvante a cirugía en enfermedad resecable puede estar menos cuestionada; mientras que los dos tercios restantes presentarán adenocarcinoma, donde la implantación del uso de la quimioterapia perioperatoria compite con el uso de la quimiorradioterapia neoadyuvante (24). No obstante, y para ambos casos (epidermoide y adenocarcinoma) habría que excluir para este cálculo al aproximadamente 30% de los pacientes que son sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante previa a cirugía y alcanzan respuesta completa patológica, pues no eran pacientes que cumplieran criterios de inclusión en el estudio CheckMate 577 que avala la indicación de nivolumab adyuvante (5,7).

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.

En la era de la denominada medicina de precisión los resultados del estudio CheckMate 577 adolecen de la falta de biomarcador que permita la selección de los pacientes candidatos a un mayor beneficio del tratamiento que permita la optimización en su indicación. Este hecho adquiere mayor relieve en un estudio en el que se incluyen diferentes histologías y localizaciones de enfermedad. El estudio planteó la estratificación en base a la histología, la afectación ganglionar en la pieza quirúrgica, y la expresión de PD-L1 evaluada en tumor (TPS). Ninguno de estos factores, ni de los subgrupos analizados, permiten descartar a pacientes para tratamiento con nivolumab adyuvante por falta de beneficio, pero si se orienta a un menor beneficio en adenocarcinoma, localización en unión esofagogástrica, y estadios pT avanzados. El análisis posthoc según CPS de PD-L1 demuestra un menor beneficio para los pacientes con CPS<5. Sin duda, y en base a las experiencias de inmunoterapia en enfermedad avanzada, este podría ser un camino para la selección de pacientes, pero sería deseable un análisis que permitiera conocer la correlación de esta expresión con la histología, también en base a las evidencias extraídas de la enfermedad avanzada.

Puesto que aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante a cirugía alcanzan respuesta completa patológica, y que estos pacientes no eran candidatos a nivolumab adyuvante en el estudio CheckMate 577, es conveniente estudiar el potencial beneficio que este tratamiento podría tener en este alto porcentaje de

pacientes sometidos a esta estrategia de tratamiento neoadyuvante. El mejor pronóstico de estos pacientes no excluye per se que puedan beneficiarse del tratamiento con nivolumab adyuvante (25).

Es necesario conocer los resultados del estudio CheckMate 577 relativos a SVG. Pese a ser este un objetivo secundario del estudio, la inexistente evidencia de correlación de la SLE y la SVG en cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica localizados no permite extraer conclusiones al respecto con los datos de SLE disponibles.

Por último, obtener resultados en práctica clínica real de la aplicación de nivolumab adyuvante en la indicación planteada permitirá reconocer el beneficio real del tratamiento, así como su cumplimiento y seguridad en vida real, por lo que resulta conveniente la realización de estudios que contemplen estos objetivos (26).

6. CONCLUSIONES

El tratamiento con nivolumab adyuvante en monoterapia en cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica se recomienda tras quimiorradioterapia neoadyuvante a cirugía con enfermedad residual en el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica. Esta recomendación se justifica en los resultados del estudio CheckMate 577 que demuestran que el tratamiento adyuvante con nivolumab, comparado con placebo, incrementa la SLE de los pacientes, con una toxicidad predecible, y sin impacto en la calidad de vida (7-9).

Los resultados del estudio Checkmate 577 alcanzan una calificación máxima Grado A en la evaluación de ESMO de beneficio clínico (v 1.1), escala 1 para nuevas estrategias de tratamiento adyuvante o nuevas terapias potencialmente curativas (11).

Nivolumab cuenta con la indicación del CHMP de EMA como tratamiento adyuvante en cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía (4).

7. RECOMENDACIONES FINALES

El tratamiento con nivolumab adyuvante en monoterapia se recomienda en pacientes con cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica que presentan enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancer. Version 4.2021. NCCN.org.
- 2.- Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27 (supl. 5): v50-v57.

- 3.- Martin-Richard, M, Díaz Beveridge, R, Arrazubi, et al. SEOM Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2016). *Clin Transl Oncol* 2016; 18 (12): 1179-1186.
- 4.- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
- 5.- van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084.
- 6.- Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJB, et al. Patterns of Recurrence After Surgery Alone Versus Preoperative Chemoradiotherapy and Surgery in the CROSS Trials. *J Clin Oncol* 2014; 32: 385-391.
- 7.- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal K, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1191-1203.
- 8.- van Cutsem E, Singh P, Cleary JM, et al. CheckMate 577: Health-related quality of life in a randomized, double-blind phase 3 study of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment in patients with resected esophageal cancer or gastroesophageal junction cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl.3): 167.
- 9.- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal K, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: expanded efficacy and safety analysis from Checkmate 577. *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl. 15): 4003.
- 10.- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitud of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28 (10): 2340-2366.
- 11.- <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-279-1>.
- 12.- de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2010; 28 (83): 460-465.
- 13.- Oba K, Paoletti X, Aberts S, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (21): 1600-1607.
- 14.- The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017; 541: 169-175.
- 15.- AJCC Cancer Staging. Eight Edition. Springer 2017.
- 16.- Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1948-1957.
- 17.- Goodman KA, Ou FS, Hall NC, et al. Randomized Phase II Study of PET Response-Adapted Combined Modality Therapy for Esophageal Cancer: Mature Results of the CALGB 80803 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39 (25): 2803-2815.
- 18.- Mokdad AA, Yopp AC, Polanco PM, et al. Adjuvant Chemotherapy vs Postoperative Observation Following Preoperative Chemoradiotherapy and Resection in Gastroesophageal Cancer. A Propensity Score-Matched Analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4 (1): 31-38.

- 19.- Janjigian Y, Shitara K, Moehler M. 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.
- 20.- Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021; 398: 759-771.
- 21.- Shah MA, Kennedy EB, Catenacci BV, et al. Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020; 38 (23): 2677-2694.
- 22.- Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (suppl.4): iv119-iv142.
- 23.- Las cifras del cáncer en España 2021. SEOM
- 24.- Patel N, Benipal B. Incidence of Esophageal Cancer in the United States from 2001-2015: A United States Cancer Statistics Analysis of 50 States. Cureus 2018; 10 (12): e3709.
- 25.- Murphy MB, Xiao L, Patel VR, et al. Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival – The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. Cancer 2017; 123 821): 4106-4113.
- 26.- Schnog J-JB, Samson MJ, Gans ROB, et al. An urgent call to raise the bar in oncology. Br J Cancer 2021; 125: 1477-1485.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

- Empleo: Ninguno.
- Consultoría: AAA, Amgen, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, Lilly, Merck, MSD, Roche, Servier.
- Accionariado: Ninguno.
- Promoción de Investigación: BMS, Lilly, Servier.
- Ponencias: AAA, Amgen, Bayer, Ipsen, Lilly, Novartis, Servier.
- Promoción de Formación: Amgen, Ipsen, Merck, Novartis, Roche.

10. ANEXOS

Ficha técnica de nivolumab:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014002/FT_1151014002.html