

NIVOLUMAB+IPILIMUMAB

en primera línea de carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastático

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de elaboración: marzo 2022
Revisión en reunión GHEMA: noviembre 2023
Revisión final SAS: noviembre 2024

ÍNDICE

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	4
3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	4
3.1 Área descriptiva del medicamento	4
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencia.....	6
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	8
4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	8
4.1 Mecanismo de acción	8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.....	9
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	9
4.4 Utilización en poblaciones especiales.....	10
4.5 Farmacocinética.	11
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	11
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	11
5.1.b Variables utilizadas en el ensayo.....	12
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	13
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	22
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	32
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	32
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	32
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	32
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	32
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	33
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	36
5.4.1 Guías de Práctica clínica	36
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.....	36
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	36
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....	36
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	36
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	44
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	44
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	44

7. ÁREA ECONÓMICA	46
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental	46
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	48
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	48
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	49
7.4 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico y estatal.....	49
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	50
8.1 Descripción de la conveniencia	50
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	50
9.ÁREA DE CONCLUSIONES.	50
9.2 Decisión.....	54
9.3 Condiciones de uso	55
10. BIBLIOGRAFÍA	56
11. ANEXOS.....	59

Glosario:

AC: Adenocarcinoma
ADA: Anticuerpos antifármacos
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AJCC: Comisión mixta Americana del Cáncer
AST: Aspartato aminotransferasa
ATE: Alternativa terapéutica equivalente
AVAC: Años de vida ajustados por calidad
AVG: Años de vida ganados
BICR: Revisión centralizada ciega e independiente
CCEE: Carcinoma de células escamosas de esófago
CCR: Carcinoma de células renales
CDDP: Cisplatino
CE: Cáncer de esófago
CEI: Coste eficacia incremental
CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano
CL: Aclaramiento de creatinina
CPS: puntuación positiva combinada
CTLA-4: Antígeno 4 del linfocito T citotóxico
CUGE: Carcinoma de la Unión Gastro-Esofágica
CYP: Citocromo
dMMR: deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento
DR: duración de respuesta
EA: Evento adverso
EAG: Evento adverso grave
EMA: Agencia Europea de Medicamentos
ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica
FACT-E: Evaluación Funcional del tratamiento del cáncer esofágico
FC: Farmacocinética
FDA: Agencia de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos
FOLFOX: ácido folínico, 5-fluoracilo y oxaliplatino
FP: Fluoropirimidina
5-FU: 5-fluoracilo
GHEMA: Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía
HR: Hazard ratio
IMAE: Eventos adversos inmunomediados
INE: Instituto Nacional de Estadística
IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico
ITT: Intención de tratar
K-M: Kaplan Meier
LDH: Lactato deshidrogenasa
LSN: Límite superior de la normalidad
MSI-H: inestabilidad de microsatélites
NCCN: Red Nacional Integral del Cáncer

NND: Número necesario para producir daños o eventos adversos
NNT: Número de pacientes necesario a tratar
NSCLC: Cáncer de pulmón no microcítico
OESI: Otros eventos adversos de interés especial
PD-1: Receptor de muerte programada
PDL-1: Ligando 1 de muerte programado
PK/PD: Farmacocinética/Farmacodinámica
PRO: Resultados informados por los pacientes
PS: Estado funcional
PVL: Precio venta laboratorio
QT: Quimioterapia
RA: Reacción adversa
RAR: Reducción absoluta del riesgo
RC: Respuesta completa
RECIST: Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos
RP: Respuesta parcial
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
SG: Supervivencia global
SLP: Supervivencia libre de progresión
TNM: Tumor, Nódulo, Metástasis
TRO: Tasa de respuesta objetiva
TSH: Hormona estimulante del tiroides
UGE: Unión Gastro-Esofágica

Informe revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA) y por el Servicio Andaluz de Salud (SAS).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Citar este informe como: Infante Camarero A, Ubeira Iglesias M, Alegre del Rey EJ, Fénix Caballero S. Nivolumab+ipilimumab en primera línea de carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastático. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía [04/2024]

Disponible en:

- <http://safh.org/historico-de-informes/>
- <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
- <https://web.sas.junta-andalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/farmacia-y-prestaciones/uso-racional-del-medicamento/guia-farmacoterapeutica-de-hospitales/evaluaciones-informes-marco-y-protocolos>

Este informe utiliza como base para su elaboración el Programa MADRE 4.0(GENESIS-SEFH)⁽¹⁾

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Nivolumab + ipilimumab

Indicación clínica solicitada: Carcinoma de células escamosas de esófago avanzado irresecable, recurrente o metastático con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, en primera línea.

Autores / Revisores: Ana Infante Camarero*, Marta Ubeira Iglesias*, Emilio Jesús Alegre del Rey**, Silvia Fénix Caballero**

*Hospital Universitario de Burgos. **Hospital Universitario de Puerto Real.

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existen conflicto de intereses

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de una combinación de fármacos cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Nivolumab+ ipilimumab

Nombre comercial: Opdivo®+ Yervoy®

Laboratorio: Bristol-Myers Squibb (para ambos fármacos)

Grupo terapéutico: otros antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Código ATC: Nivolumab: L01XC17; Ipilimumab: L01XC11

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Información de registro: Procedimiento centralizado

Tabla 1. Presentaciones y precio de nivolumab

Forma farmacéutica y dosis	N.º de unidades por envase	Código nacional	Coste por unidad PVL + IVA (sin 7,5% de deducción facturación RDL 8/2010)
Opdivo® 10mg/mL vial 4 mL (40 mg)	1	706935	548,34€
Opdivo® 10mg/mL vial 10 mL (100 mg)	1	706934	1.370,84€

Tabla 2. Presentaciones y precio de ipilimumab

Forma farmacéutica y dosis	N.º de unidades por envase	Código nacional	Coste por unidad PVL + IVA (sin 7,5% de deducción facturación RDL 8/2010)
Yervoy® 5 mg/mL vial 10 mL (50 mg)	1	682152	4.088,50€
Yervoy® 5 mg/mL vial 40 mL (200 mg)	1	682084	16.354 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud

Definición	El cáncer de esófago (CE) es el octavo cáncer más frecuente y la sexta causa de muerte por cáncer en todo el mundo. En España es el sexto tumor más frecuente del aparato digestivo (por detrás del cáncer colorrectal, páncreas, estómago, hígado y vesícula biliar) ⁽²⁾. Existen dos tipos histológicos principales: • Carcinoma de esófago de células escamosas (CCEE) • Adenocarcinoma (AC) Se diferencian por su patogenia, localización del tumor y pronóstico. La mayoría de los CCEE se localizan en el tercio medio, mientras que el AC es más frecuente en el tercio distal del esófago. A nivel mundial, el CCEE sigue siendo el subtipo histológico predominante (aproximadamente el 90% del total de casos, y alrededor del 65% de los casos de CE en los países europeos) ⁽³⁾. Sin embargo, la incidencia del CCEE ha ido disminuyendo, mientras que la incidencia del AC ha ido aumentando rápidamente, especialmente en Europa, América del Norte y Australia ⁽²⁾.
Principales manifestaciones clínicas	En las etapas iniciales de la enfermedad, el CE habitualmente es asintomático, por lo que su diagnóstico suele ser casual. Sin embargo, en etapas más avanzadas, los síntomas más frecuentes son: disfagia lenta

	y progresiva, pérdida de peso, dolor retroesternal, odinofagia, regurgitación, halitosis, hemorragia gastrointestinal, broncoaspiración, síndrome de Claude-Bernard-Horner, etc., o síntomas derivados de las metástasis ⁽⁴⁾ .
Incidencia y prevalencia	Es más frecuente en el hombre que en la mujer, pudiendo oscilar la relación entre 3 y 10 hombres por cada mujer, dependiendo del área geográfica. La edad habitual de presentación es entre los 55 y 70 años, siendo infrecuentes los casos en personas por debajo de los 40 años⁽⁵⁾. Según datos del Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN) 2021, se estimaban para el año 2022, 604.100 nuevos casos a nivel mundial (3,1% de todas las neoplasias) y en España, la incidencia estimada era de 2.249 casos (1.861 en varones y 388 en mujeres). La incidencia de CE presenta grandes variaciones geográficas, siendo las áreas con incidencia más elevada el sudeste de África, Irán, India y China, con unas tasas de incidencia de hasta 20-30 casos/100.000 habitantes⁽⁶⁾. Los principales factores de riesgo de CCEE son el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, a diferencia del AC que ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con reflujo gastroesofágico crónico y en personas obesas. La obesidad y el tabaquismo están implicados en el 65-70% de los casos^(7,8).
Evolución / Pronóstico	Aproximadamente un 35% de los casos se presenta como enfermedad metastásica al diagnóstico, y hasta un 72% de los pacientes resecaados va a recaer. De forma global, la supervivencia a los 5 años es de un 20% para el AC y del 15% para el CCEE. La SG en los estadios localizados es del 47% y de un 5% para estadio IV. El pronóstico del CCEE está directamente asociado al estadio de la enfermedad, al estado funcional y nutricional del paciente, y a su respuesta al tratamiento. En general, el CE tiene mal pronóstico debido a su diagnóstico tardío y en estadio avanzado⁽⁹⁾.
Grados de gravedad / Estadiaje	La clasificación del CE, en su actualización de 2017, diferencia a los CCEE y a los AC en dos sistemas de clasificación diferentes. El sistema de estadificación TNM evalúa la extensión anatómica de la enfermedad y define los grupos pronósticos. Además, se incorporaron los tumores de la unión gastroesofágica (UGE), cuya clasificación se realiza en función de la localización de su epicentro tumoral (clasificación de Siewert-Stein) ⁽⁴⁾: • Tipo I: se localiza entre 1 y 5 cm por encima de la unión gastroesofágica, llamado AC del esófago distal. • Tipo II: desde 1 cm por encima de la unión hasta 2 cm por debajo (cáncer de cardias). • Tipo III: entre 2 y 5 cm por debajo de la unión (cáncer subcardial). Clasificación en función del grado de diferenciación del tumor primario: X: desconocido. 1: bien diferenciado. 2: moderadamente diferenciado. 3: pobremente diferenciado⁽¹⁰⁾. Estos grados de diferenciación, junto con el tipo histológico del tumor primario (escamoso o adenocarcinoma) y la clasificación TNM del <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC) se consideran para el estadiaje del CE (Tabla 3)⁽¹¹⁾ La combinación de la T, N y M con los diferentes números establece el estadio de la enfermedad, que puede ser desde estadio I y II que se considera enfermedad localizada; estadio III o enfermedad localmente avanzada y estadio IV o enfermedad metastásica:

Tabla 3: *TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para el estadiaje del CE y de UGE (AJCC 7th edition)*⁽¹¹⁾

Primary tumour (T) ^a	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	High-grade dysplasia
T1	Tumour invades lamina propria, muscularis mu
T1a	Tumour invades lamina propria or muscularis
T1b	Tumour invades submucosa
T2	Tumour invades muscularis propria
T3	Tumour invades adventitia
T4	Tumour invades adjacent structures
T4a	Resectable tumour invading pleura, pericardiu
T4b	Unresectable tumour invading other adjacent : aorta, vertebral body, trachea, etc.
Regional lymph nodes (N) ^b	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis involving 1–
N2	Regional lymph node metastasis involving 3–
N3	Regional lymph node metastasis involving 7 c
Distant metastasis (M)	
M0	No distant metastasis (no pathologic M0; use cl stage group)
M1	Distant metastasis
Histologic grade (G)	
GX	Grade cannot be assessed-stage grouping as G
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated

Carga de la enfermedad

Es un tumor de comportamiento agresivo que se diagnóstica en etapas avanzadas, por lo que el índice de mortalidad es muy alto. Carece de serosa, característica que facilita una rápida diseminación a estructuras vecinas ⁽¹²⁾.
En el año 2020 se notificaron 1.823 muertes (1.461 en hombres y 362 en mujeres) en España ⁽¹³⁾.
Según datos del GLOBOCAN 2021, la estimación del número de fallecimientos por CE a nivel mundialera de 544.076 (5,5% de todas las muertes por cáncer)⁽⁶⁾en el año 2020.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencia

En el CE avanzado/metastático y recurrente, las estrategias de tratamiento van encaminadas a paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida (mantener la deglución, control analgésico y prevención de hemorragias) y prolongar la supervivencia. Las opciones de tratamiento dependen de la situación clínica y las comorbilidades del paciente, y las recomendaciones de las directrices de tratamiento se basan en la histología (CCEE frente a AC).⁽¹⁴⁾

La quimioterapia (QT) citotóxica ha sido el tratamiento principal para el CCEE avanzado durante muchos años. En primera línea, se utilizan habitualmente esquemas de QT combinada. Aunque existen algunas diferencias en las recomendaciones, tanto las guías NCCN, como las de la ESMO y SEOM son generalmente consistentes y recomiendan la combinación de una fluoropirimidina (5-fluorouracilo [5-FU] o capecitabina) con un agente de platino (cisplatino u oxaliplatino) ^(4,15,16). La combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo es la única opción de QT que está respaldada por los datos de un ensayo aleatorizado de fase 2. En ese ensayo, los pacientes (n=88) con CCEE localmente avanzado o metastático fueron tratados con cisplatino 100 mg/m² combinado con 5-FU a una dosis de 1.000 mg/m² en infusión continua de los días 1 a 5 o con cisplatino en monoterapia. Cisplatino + 5-FU confirió una tasa de respuesta del 35% (IC 95%: 20-

54%) frente al 19% (IC 95%: 8-35%) con cisplatino en monoterapia, y una mediana de supervivencia de 7,6 frente a 6,4 meses⁽¹⁷⁾, respectivamente¹.

La guía de la NCCN indica que cisplatino puede ser sustituido en la práctica clínica por oxaliplatino debido al perfil de seguridad más favorable de este último (Figura 1). Esto se refleja en el ensayo en fase III en el que se comparó el tratamiento con 5-FU y cisplatino (CDDP-5FU) frente a 5-FU y oxaliplatino (FOLFOX) en pacientes con AC de estómago o UGE avanzado no tratado previamente. Los resultados mostraron que FOLFOX ofrece una toxicidad reducida y una eficacia similar en comparación con el esquema CDDP-5FU. También que puede asociarse con mayor eficacia en pacientes mayores de 65 años. El 5-FU también puede ser sustituido por fluoropirimidinas alternativas, como la capecitabina⁽¹⁸⁾.

Los resultados recientes del estudio KEYNOTE 590 (con una mediana de seguimiento de 10,8 meses) mostraron que pembrolizumab en combinación con QT en primera línea fue superior a la QT en cuanto a la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con AC localmente avanzado/irresecable o metastático, pacientes con CCEE o con carcinoma de Siewert tipo 1 de la UGE. En la población global de KEYNOTE 590, la mediana de la SG fue de 12,4 meses (IC 95%: 10,5- 14,0 meses) con pembrolizumab + QT frente a 9,8 meses (IC 95%: 8,8 - 10,8) con QT (HR=0,73 [IC 95%: 0,62-0,86]) y la mediana de la SLP fue de 6,3 meses (IC del 95%: 6,2- 6,9) frente a 5,8 meses (IC 95%: 5,0- 6,0), respectivamente (HR=0,65 [IC 95%: 0,55- 0,76])⁽¹⁹⁾.

Sobre la base de los resultados de este estudio, pembrolizumab (en combinación con QT basada en platino y fluoropirimidina) ha sido aprobado en la Unión Europea para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastático cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS ≥ 10 ⁽²⁰⁾.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY	
Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)	
- Trastuzumab should be added to first-line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic adenocarcinoma (See Principles of Pathologic Review and Biomarker Testing [ESOPH-B]) - Combination with fluoropyrimidine and cisplatin (category 1)¹⁷ - Combination with other chemotherapy agents (category 2B) - Trastuzumab is not recommended for use with anthracyclines	
First-Line Therapy	
- Two-drug cytotoxic regimens are preferred because of lower toxicity. - Three-drug cytotoxic regimens should be reserved for medically fit patients with good PS and access to frequent evaluation.	
Preferred Regimens	
- Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine) and oxaliplatin¹⁸⁻²⁰ - Fluoropyrimidine (fluorouracil^a or capecitabine) and cisplatin^{18,21-23} (category 2B)	
Other Recommended Regimens	
- Paclitaxel with cisplatin or carboplatin²⁴⁻²⁶ - Docetaxel with cisplatin^{27,28} - Fluoropyrimidine^{20,29,30} (fluorouracil^a or capecitabine) - Docetaxel^{31,32} - Paclitaxel^{33,34} - Fluorouracil^{a,e} and irinotecan³⁵ - DCF modifications - Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil^{a,36} - Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil³⁷ - Docetaxel, carboplatin, and fluorouracil (category 2B)³⁸ - ECF (epirubicin, cisplatin, and fluorouracil) (category 2B)³⁹ - ECF modifications (category 2B)^{40,41}	

Figura 1: Terapia sistémica para el tratamiento del carcinoma de esófago avanzado-metastático. Fuente: NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN Guidelines®)⁽¹³⁾

¹ EPAR Opdivo Yervoy EMA/CHMP/69609/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación^(21,22)

Tabla 4: Alternativas disponibles en el hospital: nivolumab+ipilimumab (no financiado), nivolumab+QT, 5-FU+cisplatino y pembrolizumab+QT.

Nombre	Pembrolizumab+ QT	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab + QT	5-Fluorouracilo (5-FU) + Cisplatino
Presentación	Keytruda® viales de 25 mg/mL (4 mL)	Opdivo® 10 mg/mL viales de 40 mg y 100 mg+ Yervoy® 5 mg/ml viales de 50 mg y 200 mg	Opdivo® 10 mg/mL viales de 40 mg y 100 mg	Cisplatino 1 mg/mL, viales de 10, 50 y 100 mg.5-Fluoracilo 50 mg/mL, viales 250, 500, 1.000, 2.500 y 5.000 mg.
Posología	200 mg cada 3 semanas IV o 400 mg cada 6 semanas IV	Nivolumab360 mg cada 3 semanas o 3 mg/Kg IV cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/Kg IV cada 6 semanas	nivolumab 480 mg IV cada 4 semanas o nivolumab 240 mg IV cada 2 semanas + 5-FU (800 mg/m ² x 5 días) + cisplatino 80 mg/m ² cada 4 semanas	Cisplatino (80mg/m ² d1) + 5-FU (800 mg/m ² /d x 5 días) cada 28 días
Indicación aprobada en FT	Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastático en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10	carcinoma de células escamosas de esófago avanzado irresecable, recurrente o metastático con una expresión de PD-L1 ≥ 1%.	Carcinoma de células escamosas de esófago avanzado irresecable, recurrente o metastático con una expresión de PD-L1 ≥ 1% en primera línea; Primera línea de adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado o metastático HER2 negativo cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS≥ 5	Sin indicación aprobada en cáncer de esófago
Eventos adversos	Anemia, náuseas, fatiga, neutropenia, estreñimiento, alopecia , diarrea, vómitos y apetito disminuido	Fatiga, erupción, prurito, diarrea, náuseas, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, artralgia , apetito disminuido, pirexia, vómitos e hipertiroidismo	Fatiga, erupción, prurito, diarrea, náuseas, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, artralgia, apetito disminuido, pirexia, vómitos, hipertiroidismo	El 5-FU puede producir fatiga, mielosupresión, trombocitopenia, anemia, artralgia, mialgia, reacción de hipersensibilidad, mucositis, diarrea, retraso en la cicatrización de heridas, epistaxis , malestar, debilidad, fatiga. El cisplatino puede causar pérdida auditiva y daño renal

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción

- **Nivolumab**⁽²²⁾:es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina (Ig) G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea la interacción con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, y que podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1 y al evitar su unión a sus ligandos PD-L1 y PD-L2.
- **Ipilimumab**⁽²¹⁾:es un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG1 que inhibe el punto de control inmunológico CTLA-4. El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador clave de la actividad de los

linfocitos T. Así, ipilimumab bloquea las señales inhibitorias de las células T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmunológico contra las células tumorales. El bloqueo CTLA-4 puede reducir también las células T con función reguladora que podrían contribuir a la respuesta inmune antitumoral. Ipilimumab podría disminuir de forma selectiva las células T reguladoras en la zona tumoral, y permitiría un aumento de la tasa intratumoral de células T efectoras/células T reguladoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales.

Ambos anticuerpos actúan desbloqueando la inhibición linfocitaria, aunque a diferentes niveles. Así, ipilimumab a través del CTLA-4 actúa en tejidos periféricos, en una fase más temprana de la respuesta inmune y nivolumab a través del PD-1 actúa en el microambiente tumoral y en una fase más tardía. Por tanto, existe sinergia entre ambos fármacos que ha sido demostrada en estudios preclínicos⁽²¹⁾.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

La indicación que va a ser evaluada en este informe es:

Nivolumab en combinación con ipilimumab para el tratamiento de CCEE avanzado irresecable, recurrente o metastático con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en primera línea ⁽²³⁾.

El 24 de febrero de 2022, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA adoptó un dictamen positivo para esta indicación, así como para la combinación de nivolumab con QT basada en fluoropirimidinas y platino para el tratamiento de CCEE avanzado irresecable, recurrente o metastático con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en primera línea. Esta última combinación no se encuentra financiada en el SNS en la fecha de la última revisión de este informe.

Por otro lado, la FDA aprobó el 16 de abril de 2021 nivolumab en combinación con quimioterapia para pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastático, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma de esófago, independientemente del estado de expresión de PD-L1.

Actualmente están aprobadas en la ficha técnica de nivolumab las siguientes indicaciones relacionadas con el carcinoma de esófago:⁽²²⁾

1. CCEE:

Nivolumab en monoterapia para el tratamiento del CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastático, tras una quimioterapia previa basada en fluoropirimidinas (FP) y platino.

2. Tratamiento adyuvante del CE o de la unión gastroesofágica (CUGE):

Nivolumab en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CE o CUGE con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

3. Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica (UGE) o de esófago:

Nivolumab en combinación con QT basada en FP y platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico, UGE o de esófago avanzado o metastático HER2 negativo cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 5 .

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología: La dosis recomendada es 3 mg/Kg de nivolumab administrados por vía intravenosa cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas, en combinación con 1 mg/Kg de ipilimumab administrados por vía intravenosa cada 6 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad ^(21,22).

Preparación y administración:

Nivolumab e ipilimumab no se deben administrar en forma de bolo intravenoso. Usar un equipo de perfusión y un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2-1,2 µm).

- Nivolumab se utiliza sólo por vía intravenosa. La dosis total se puede perfundir directamente como una solución de 10 mg/mL, o se puede diluir con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables de una concentración de 9 mg/mL (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/mL (5%). La perfusión de nivolumab se debe administrar por vía intravenosa durante 30 o 60 minutos, dependiendo de la dosis. Tras la administración de la dosis de nivolumab purgar la vía con una solución de cloruro sódico 0,9% o solución de glucosa al 5%⁽²²⁾.
- Ipilimumab se administra por vía intravenosa en 30 minutos. Se puede administrar sin dilución o se puede diluir en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%) o solución inyectable de glucosa 50 mg/mL (5%) a concentraciones entre 1 y 4 mg/mL.
Cuando se administre el tratamiento en combinación con nivolumab, se debe administrar nivolumab en primer lugar seguido de ipilimumab en el mismo día. Tras la administración de nivolumab se debe purgar la vía con una solución de cloruro sódico 0,9% o solución de glucosa al 5% y se deben utilizar bolsas de perfusión y filtros distintos para cada perfusión⁽²¹⁾.

Ninguno de los dos anticuerpos monoclonales se debe perfundir simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

- Nivolumab⁽²²⁾

Pediatría: No se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de nivolumab en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para poder sacar conclusiones sólidas en esta población.

Insuficiencia hepática: Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave son demasiado limitados para sacar conclusiones sólidas en estas poblaciones. Nivolumab se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 × hasta 3 × el límite superior de normalidad [LSN] y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total > 3 × LSN y cualquier valor de AST).

- Ipilimumab⁽²¹⁾

Pediatría: No se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de ipilimumab en niños menores de 12 años. Los datos disponibles son muy limitados. No se debe utilizar en niños menores de 12 años.

Mayores de 65 años: No se han notificado diferencias en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). Los datos de primera línea de cáncer de células

renales en pacientes de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sólidas en esta población. No es necesario un ajuste específico de la dosis en esta población.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad, ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con los resultados de farmacocinética poblacional, no es necesario un ajuste específico de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad, ni la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. De acuerdo con los resultados de farmacocinética poblacional, no es necesario un ajuste específico de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se debe administrar con precaución en pacientes con niveles de transaminasas $\geq 5x$ LSN o niveles de bilirrubina $> 3x$ LSN a nivel basal.

4.5 Farmacocinética.

- Nivolumab⁽²²⁾:

La farmacocinética (FC) de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/Kg.

La media geométrica del aclaramiento de creatinina (CL), la semivida terminal de nivolumab y la exposición media en el estado estable a 3mg/Kg cada 2 semanas fueron 7,9 mL/h y 25,0 días, y 86,6 μ g/mL respectivamente, de acuerdo con un análisis FC poblacional.

No se ha caracterizado la ruta metabólica de nivolumab. Se espera que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas, de la misma manera que las IgG endógenas.

- Ipilimumab⁽²¹⁾:

Se estudió la farmacocinética de ipilimumab en 785 pacientes con melanoma avanzado que recibieron dosis de inducción que oscilaban entre 0,3 y 10 mg/Kg administrados una vez cada 3 semanas, con un total de 4 dosis. Se observó que la $C_{m\acute{a}x}$, la $C_{m\acute{i}n}$ y el AUC de ipilimumab eran proporcionales a la dosis dentro del rango de dosis examinado. Con la administración repetida de ipilimumab cada 3 semanas, se observó que el CL no variaba con el tiempo y, además, se observó una acumulación sistémica mínima, apreciable por un índice de acumulación de 1,5 veces o menor.

El CL de ipilimumab aumentó con el aumento del peso corporal y con el aumento de la LDH a nivel basal. Sin embargo, no se necesita ajuste de la dosis en caso de elevación de la LDH o mayor peso corporal si la administración se realiza de acuerdo con una pauta de mg/kg. El CL no se vio afectado por la edad, el sexo, el uso simultáneo de budesonida, o dacarbacina, el estado funcional, el estado de HLA-A2*0201, insuficiencia hepática leve, insuficiencia renal, el estado de inmunogenicidad positiva o el tratamiento anticanceroso previo.

Cuando nivolumab 1 mg/Kg se administró en combinación con ipilimumab 3 mg/Kg, el CL de nivolumab aumentó en un 29% y el CL de ipilimumab aumentó en un 9%, lo que no se consideró clínicamente significativo. Cuando nivolumab 3 mg/Kg se administró en combinación con ipilimumab 1 mg/Kg, el CL de nivolumab aumentó en un 1% y el CL de ipilimumab disminuyó en un 1,5%, lo que no se consideró clínicamente significativo.

El CL de ipilimumab aumentó en un 5,7% en presencia de anticuerpos anti-ipilimumab y el CL de nivolumab aumentó en un 20% en presencia de anticuerpos anti-nivolumab. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos^(21,22).

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En fecha 04/03/2022, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed aplicando filtros según el tipo de estudio "Clinical Study Categories", y "narrow" y las palabras clave "nivolumab AND ipilimumab AND esophag* AND squamous".

Se obtuvo un único resultado de interés según la pregunta PICO, un ensayo clínico en fase III, CHECKMATE 648, en el que se hace referencia a los fármacos e indicación que se evalúan en este informe y que es el mismo ensayo que se describe en el informe de evaluación (EPAR) de la EMA (disponible en la fecha de realización de este informe, 24/02/2022⁽²⁴⁾) y por el que se le concede la autorización. Por tanto, en este informe se considera el ensayo pivotal CHECKMATE 648 para la evaluación y posicionamiento de la combinación de nivolumab + ipilimumab⁽²³⁾.

5.1.b Variables utilizadas en el ensayo

Tabla 5. Variables empleadas en el ensayo clínico CHECKMATE 648(23,25)			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variables principales co-primarias	SG en pacientes con células tumorales PD-L1 $\geq$ 1%	tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa	Variable final
	SLP en pacientes con células tumorales PD-L1 $\geq$ 1%	tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de confirmación de la primera progresión tumoral por el BICR, documentada según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1), o hasta la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.	Variable intermedia
Variables secundarias	SG en todos los pacientes aleatorizados	tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.	Variable final
	SLP en todos los pacientes aleatorizados	tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de confirmación de la primera progresión tumoral por el BICR documentada según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1), o hasta la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.	Variable intermedia
	Tasa de respuesta objetiva (TRO) en todos los pacientes aleatorizados y en pacientes con PD-L1 $\geq$ 1%	proporción de pacientes aleatorizados que logran como mejor respuesta, respuesta completa o parcial, utilizando criterios RECIST, versión 1.1, medida por el BICR	Variable intermedia
Variables exploratorias	Resultados reportados por los pacientes (PRO) con la Evaluación Funcional del tratamiento del cáncer esofágico (FACT-E) y EQ-5D-3L en todos los pacientes aleatorizados y en pacientes con PD-L1 $\geq$ 1%	Evaluación Funcional del tratamiento del cáncer esofágico a través del ítem "Me molestan los eventos secundarios del tratamiento" (ítem único GP5) [el umbral de cambio clínicamente relevante para la puntuación total del FACT-E fue de 9,5 puntos] y cuestionario EQ-5D-3L	Variable final
	SLP (evaluada por el investigador) en pacientes con tumores que expresan PD-L1 y en todos los pacientes aleatorizados.	Definida de la misma manera que para las variables principales y secundarias, con la salvedad de que sólo se tendrán en cuenta las evaluaciones de la progresión de la enfermedad realizadas por el investigador, en lugar de por el BICR.	Variable intermedia
	TRO (evaluada por el investigador) en pacientes con tumores que expresan PD-L1 y en todos los pacientes aleatorizados.	Definida de la misma manera que para las variables principales y secundarias - excepto que sólo se tendrán en cuenta las evaluaciones del tumor por el investigador, en lugar de por el BICR.	Variable intermedia
	Duración de la respuesta (DOR)	Según BICR y según evaluación del investigador se define como el tiempo transcurrido entre la fecha de la primera respuesta documentada (RC o RP) y la fecha de la primera progresión de la enfermedad, según RECIST 1.1 o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.	
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final

Tabla 5. Variables empleadas en el ensayo clínico CHECKMATE 648(23,25)

Variable secundaria	Incidencia de reacciones adversas (RA)	Proporción de pacientes con diferentes eventos adversos clasificados según los Criterios de Terminología de Eventos Adversos 4.0	Variable intermedia
---------------------	--	--	---------------------

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 6. Diseño del ensayo clínico CHECKMATE 648 y Resultados de eficacia⁽²³⁾:

-N.º pacientes: 970 pacientes aleatorizados en proporción 1:1:1 (321 nivolumab + QT, 325 nivolumab+ipilimumab y 324 QT).

-Diseño: estudio de fase III, aleatorizado, abierto para evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con ipilimumab o nivolumab combinado con QT (5-FU + cisplatino) frente a solo QT (5-FU + cisplatino) en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago no resecable avanzado, recurrente o metastático no tratado previamente.

-Tratamiento:

Grupo experimental A: Nivolumab 240 mg cada 2 semanas + 5-FU 800 mg/m² x 5 días + cisplatino 80 mg/m² cada 4 semanas;

Grupo experimental B: Nivolumab 3 mg/Kg cada 2 semanas + ipilimumab 1 mg/Kg cada 6 semanas;

Grupo comparador: 5-FU 800 mg/m² x 5 días + cisplatino 80 mg/m² cada 4 semanas.

-Criterios de inclusión:

- Carcinoma de células escamosas de esófago confirmado histológicamente;
- Carcinoma no resecable avanzado, recurrente o metastático;
- Sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada o metastásica (se permitió QT/radioterapia/quimiorradioterapia adyuvante, neoadyuvante previa si se administraba como parte de un régimen con intención curativa y se completaba antes de la inclusión del paciente en el estudio. Se requería un período mínimo libre de recurrencia de 24 semanas después de completar las QT neoadyuvante o adyuvante);
- ECOG de 0 a 1;
- Disponibilidad de tejido tumoral con expresión evaluable del PD-L1 ($\geq 1\%$, $<1\%$, o indeterminada) determinado de forma central;
- Función orgánica adecuada.
- Los pacientes deben haberse recuperado de los efectos de una cirugía mayor o de una lesión traumática significativa al menos 14 días antes de la aleatorización.

-Criterios de exclusión:

- Metástasis del SNC sintomática o que requiera tratamiento;
- Pacientes con alto riesgo de hemorragia o fístula por la invasión del tumor a órganos adyacentes (aorta o tráquea) a las lesiones esofágicas;
- Enfermedad autoinmune activa conocida o sospechada; se permitió la inclusión de pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, hipotiroidismo residual debido a una tiroiditis autoinmune que sólo requiere sustitución hormonal, o trastornos de la piel (como vitíligo, psoriasis o alopecia) que no requieren tratamiento sistémico;
- Pacientes con enfermedades que requieran tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores en los 14 días anteriores al inicio del ensayo. Se permitió, en ausencia de enfermedad autoinmune activa, el tratamiento con esteroides inhalados o tópicos, y dosis de esteroides suprarrenales de sustitución (>10 mg diarios de prednisona equivalente).
- Tratamiento previo con un anticuerpo anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anti-CTLA-4 o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a la co-estimulación de las células T o a las vías de control.

-Pérdidas: se seleccionaron inicialmente 1.358 pacientes, de los cuales fueron aleatorizados 970. De los 388 sujetos que no fueron aleatorizados, no cumplían los criterios de inclusión/exclusión el 85%. Finalmente recibieron tratamiento 936 pacientes. Los principales motivos de no recibir el tratamiento fueron retirada del consentimiento (n= 13), los pacientes ya no cumplían los criterios de ensayo (n= 6), y progresión de la enfermedad (n= 4).

-Tipo de análisis: por intención de tratar.

-Cálculo de tamaño muestral: El error tipo I (0,05) se repartió entre las variables co-primarias (SG y SLP en los pacientes con células tumorales PD-L1 $\geq 1\%$) y las variables secundarias (SG y SLP en la población global); error tipo I de 0,025 y 0,025, respectivamente.

Los criterios de valoración secundarios (SG y SLP en la población global en ambas comparaciones) se probaban sólo si se observaban diferencias estadísticamente significativas en las variables co-primarias

➔ Para **SG** en los participantes con **células tumorales PD-L1** $\geq 1\%$: Se esperaba que 250 eventos de muerte por cual-

quier causa en aproximadamente 313 pacientes con células tumorales PD-L1 $\geq 1\%$ proporcionarán una potencia estadística de aproximadamente el 90% para detectar un HR de 0,60 con un error tipo I de 0,010.

- ➔ Para **SLP** en los participantes con **células tumorales PD-L1 $\geq 1\%$** : Se esperaba que 250 eventos de progresión o muerte por cualquier causa en aproximadamente 313 pacientes con células tumorales PD-L1 $\geq 1\%$ proporcionarán una potencia del 90% para detectar un HR de 0,62 con un error tipo I de 0,015.
- ➔ Para **SG** en la **población global**: Se esperaba que 514 eventos de muerte por cualquier causa en aproximadamente 626 pacientes (población global) proporcionarían una potencia de aproximadamente el 94% para detectar un HR de 0,68 con un error de tipo I de 0,010.
- ➔ Para **SLP** en la **población global**: Se esperaba que 512 eventos de eventos de progresión o muerte en aproximadamente 626 pacientes (población global) proporcionarían una potencia de aproximadamente el 90% para detectar un HR de 0,72 con un error de tipo I de 0,015.

Para tener aproximadamente 313 pacientes aleatorizados con PD-L1 $\geq 1\%$ para cada comparación, habría que aleatorizar a 470 pacientes con cualquier expresión de PD-L1 en una proporción de 1:1:1 en los tres grupos, lo que se tradujo en un total de aproximadamente 939 pacientes.

Resultados eficacia del ensayo CHECKMATE 648⁽²³⁾						
Variable evaluada en el estudio	Nivolumab + Ipilimumab N =158	Nivolumab + QT N= 158	QT N=157	Diferencia HR	p	NNT (IC 95%)
<u>Variables principales*</u>						
-SG en los pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ mediana (meses)	13,7 meses (IC 95%: 11,2- 17,0)	15,4 meses (IC 95%: 11,9-19,5)	9,1 meses (IC 95%: 7,7-10,0)	4,6 meses HR 0,64 (IC 98,6%: 0,46-0,90)	p=0,001	
-SLP en los pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ mediana (meses)	4,0 meses (IC 95%: 2,4-4,9)	6,9 meses (IC 95%: 5,7 -8,3)	4,4 meses (IC 95%: 2,9-5,8)	-0,4 meses HR 1,02 (IC 98,5%: 0,73-1,43)	p=0,90	
<u>Variables secundarias</u> * N=325 N=321 N=324						
-SG en la población global -mediana (meses)	12,8 meses (IC 95%: 11,3-15,5)	13,2 meses (IC 95%: 11,1-15,7)	10,7 meses (IC 95%: 9,4-11,9)	2 meses HR 0,78 (IC 98,2%: 0,62-0,98)	p=0,01	
-SLP en la población global -mediana (meses)	2,9 meses (IC95%: 2,7-4,2)	5,8 meses (IC 95%: 5,6-7)	5,6 meses (IC 95%: 4,3-5,9)	-2,7 meses HR 1,26 (IC 95% 1,04-1,52)	**	
* En diferencias se muestra solo la comparación de interés nivolumab+ ipilimumab vs. QT ** No se analizó en la población en general. Dado que la SLP no cumplía los criterios de significación estadística en la población PD-L1 $\geq 1\%$, según la estrategia de pruebas jerárquicas, no se probó formalmente la SLP en los pacientes aleatorizados en su totalidad (HR: 1,26; IC 95%: 1,04- 1,52); tampoco se probó la TRO en la población global, ni en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$.						

➤ **Variables co-primarias:**

SG y SLP en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$:

SG: La combinación de nivolumab + ipilimumab mostró una mediana de SG de 13,7 meses (IC 95%: 11,2-17,0) en comparación con 9,1 meses (IC 95%: 7,7-10,0) en el grupo de QT sola, suponiendo una diferencia de medianas de 4,6 meses, resultando un HR 0,64 (IC 98,6%: 0,46-0,90) y una p=0,001. El porcentaje de pacientes que estaban vivos a los 12 meses fue del 57,1% (IC 95% 48,97-64,4) y del 37,1% (IC 95% 29,22-44-91), respectivamente (Figura 2).

Overall Survival in Patients with Tumor-Cell PD-L1 Expression of $\geq 1\%$

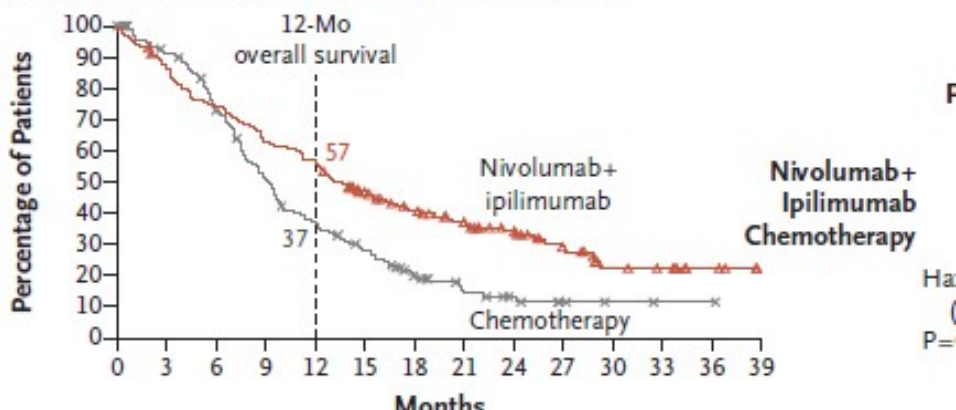


Figura 2. Supervivencia global en pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (curvas Kaplan-Meier) (población ITT) ⁽²³⁾

A pesar de lo anterior, se observó un aumento inicial de la incidencia de muerte temprana entre los pacientes en tratamiento con nivolumab + ipilimumab que no impidió el beneficio a largo plazo; después de que las curvas de Kaplan-Meier se cruzaran a los 6,5 meses aproximadamente, mostraron una separación sostenida que favorecía a nivolumab + ipilimumab (Figura 2).

SLP determinada por un comité independiente cegado: La mediana de SLP fue de 4,0 meses (IC del 95%, 2,4-4,9) con nivolumab + ipilimumab y 4,4 meses (IC 95%, 2,9-5,8) con QT. La diferencia entre los grupos no cumplió los criterios de significación estadística (HR 1,02; IC 98,5%, 0,73-1,43) y $p = 0,90$. Por lo tanto, la SLP no se analizó en la población total (Figura 3).

Progression-free Survival in Patients with Tumor-Cell PD-L1 Expression of $\geq 1\%$

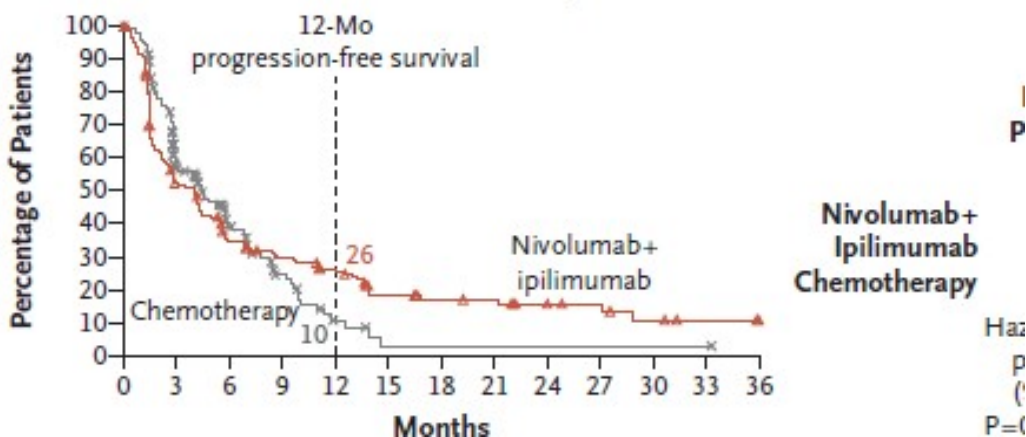


Figura 3. Supervivencia libre de progresión en pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (curvas Kaplan-Meier) ⁽²³⁾

➤ Variables secundarias:

SG y SLP en la población general:

SG: El tratamiento con nivolumab + ipilimumab también dio lugar a una SG significativamente mayor que la QT; la mediana de la SG fue de 12,7 meses (IC 95% 11,3-15,5) y 10,7 meses (IC 95% 9,4-11,9), suponiendo una diferencia de medianas de 2 meses, resultando un HR 0,78 (IC 98,2%: 0,62-0,98) y una $p = 0,01$. El

porcentaje de pacientes que estaban vivos a los 12 meses fue del 53,5% (IC 95% 47,83-58,83) y del 44,3% (IC 95% 38,63-49,85), respectivamente (Figura 4).

Overall Survival in the Overall Population

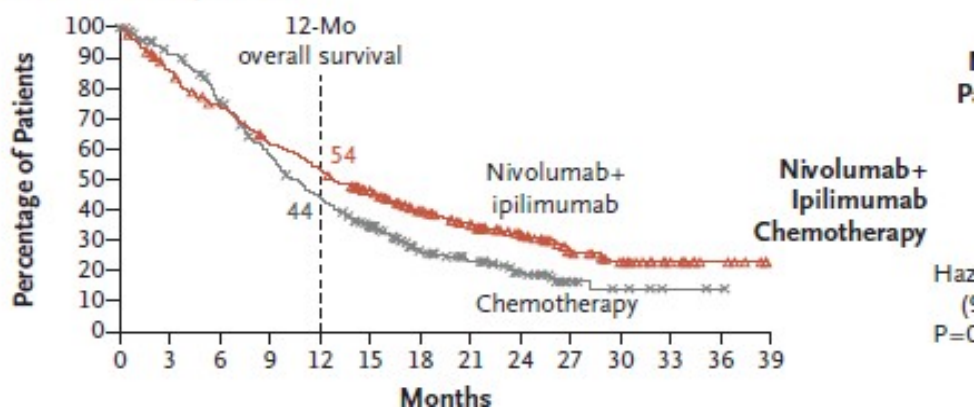


Figura 4. Supervivencia global en la población global (curvas Kaplan-Meier) (población ITT)⁽²³⁾

SLP determinada por un comité independiente y cegado:

Dado que la SLP no cumplía los criterios de significación estadística en la población PD-L1 $\geq 1\%$, según la estrategia de pruebas jerárquicas, no se probó formalmente la SLP en la población general.

El tratamiento con nivolumab + ipilimumab también dio lugar a una SLP menor que con la QT; la mediana de la SLP fue de 2,9 meses (IC 95% 2,7-4,2) y 5,6 meses (IC 95% 4,3-5,9), respectivamente, resultando un HR 1,26 (IC 95%: 1,04-1,52) (Figura 5).

Progression-free Survival in the Overall Population

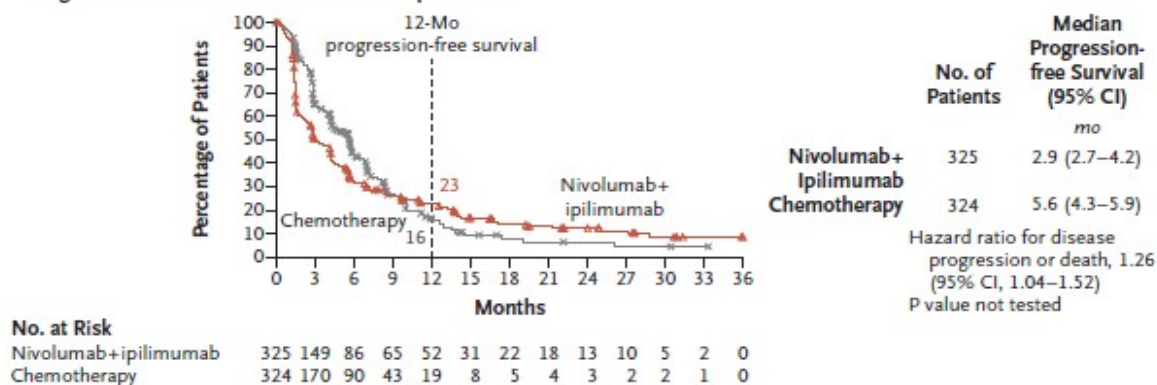


Figura 5. Supervivencia libre de progresión en la población global (curvas Kaplan-Meier) (población ITT) ⁽²³⁾

TRO tanto en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$, como en la población global:

No es un análisis formal debido a que, en una de las variables principales, SLP en pacientes con expresión PD-L1 $\geq 1\%$, no se alcanzó la significación estadística y, por tanto, al tener en cuenta la jerarquía del análisis estadístico no se consideran los análisis de las siguientes variables, SLP en toda la población, ni TRO en toda la población ni TRO en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$.

Entre los pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, el porcentaje que tuvo una respuesta objetiva, evaluada mediante una revisión centralizada ciega e independiente (BICR) fue mayor con nivolumab + ipilimumab que con QT (35,4% frente al 19,7%), y el porcentaje de pacientes que recibieron nivolumab +

ipilimumab que tuvieron una respuesta completa fue 3 veces superior al porcentaje de los pacientes que recibieron solo QT (18% frente al 5%).

La mediana de la duración de la respuesta fue de 11,8 meses con nivolumab + ipilimumab y de 5,7 meses con QT (Figura 6).

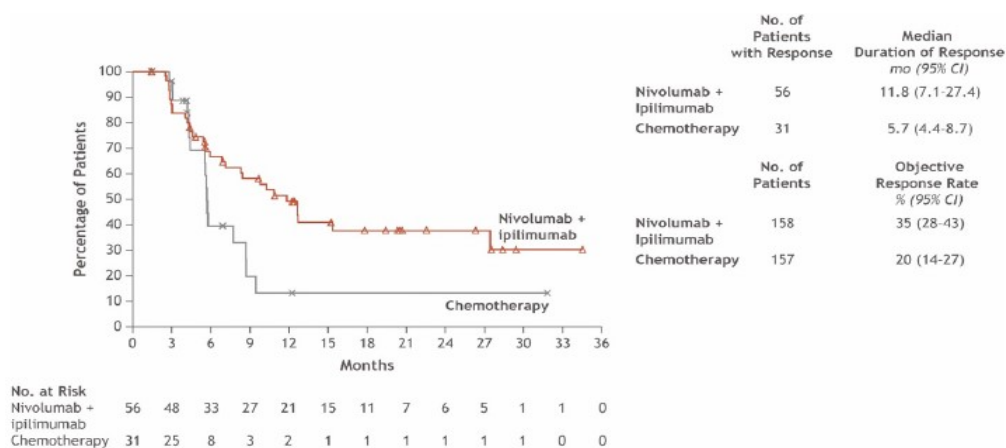


Figura 6. Mediana de duración de la respuesta y tasa de respuesta objetiva de la población con PD-L1 ≥ 1% ⁽²⁵⁾.

En la población general el porcentaje de pacientes que tuvo una respuesta objetiva fue similar en los dos grupos (27,7% y 26,9%, respectivamente), y el porcentaje de pacientes que tuvieron una respuesta completa con nivolumab + ipilimumab fue casi el doble que el porcentaje que el porcentaje con QT (11% frente al 6%). La mediana de la duración de la respuesta en la población general fue de 11,1 meses y 7,1 meses, respectivamente (Figura 7).

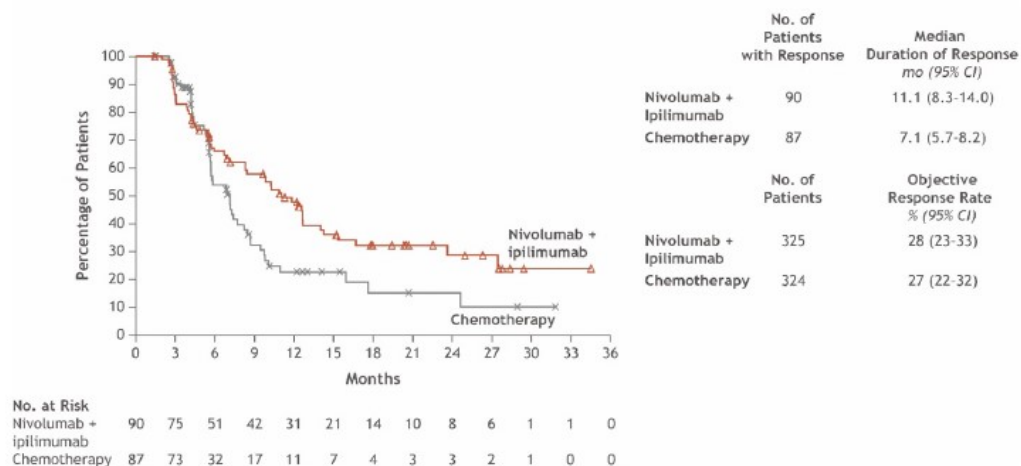


Figura 7. Mediana de duración de la respuesta y tasa de respuesta objetiva de la población global ⁽²⁵⁾.

Calidad de vida ⁽²⁴⁾

Para los estudios de calidad de vida en base a lo referido por los pacientes durante el curso del estudio ("patient reported outcomes" PRO) se emplearon los cuestionarios EQ-5D-3L, FACT-E, FACT-G. El análisis de los datos se realizó en todos los pacientes aleatorizados con células tumorales PD-L1 ≥ 1% y en todos los pacientes aleatorizados que tenían una evaluación PRO al inicio (evaluación en o antes de la primera dosis en el día 1), y al menos una evaluación posterior mientras estaban en tratamiento.

Según la información proporcionada, la cumplimentación de los cuestionarios fue de más del 90% en el momento basal y de más del 80% en la mayoría de las evaluaciones posteriores del tratamiento. Sin embargo, teniendo en cuenta el diseño abierto del estudio y el carácter exploratorio de este criterio de valoración, no se pueden extraer conclusiones firmes al respecto.

La calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo durante el período de tratamiento en los regímenes basados en nivolumab. Mientras que los pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab informaron de más eventos adversos del tratamiento que los pacientes que recibieron un tratamiento basado en quimioterapia.

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

La SG de nivolumab + ipilimumab frente a la QT sola se analizó en múltiples subgrupos pre-especificados, tanto en la población general, como en pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. Los subgrupos pre-especificados fueron:

- Categoría de edad (< 65, ≥ 65 y < 75, ≥ 75 años);
- Sexo (hombre, mujer);
- Raza (asiática, no asiática);
- Región [Asia oriental (Japón, Corea, Taiwán) vs. Resto de Asia (China, Hong Kong, Singapur) vs. resto del mundo];
- ECOG (0 vs. 1);
- Peso (<60 kg, ≥ 60 kg);
- Estadio de la enfermedad en el diagnóstico inicial (estadio I, estadio II, estadio III, estadio IV);
- Grado histológico en el diagnóstico inicial (G1, G2, G3, G4, no especificado);
- Clasificación histológica en el diagnóstico inicial (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células adenoescamosas, otros);
- Localización en el diagnóstico inicial (torácica superior, torácica media, torácica inferior, unión gastroesofágica);
- Estado de la enfermedad en el diagnóstico en el momento del cribado (recurrente - loco-regional, recurrente - distante, metastásico, avanzado no resecable);
- Condición de fumador (actual/antiguo, nunca/desconocido);
- Consumo de alcohol (actual/antiguo, nunca/desconocido);
- Número de órganos con metástasis al inicio del estudio (1 vs. 2);
- Tiempo desde el diagnóstico inicial de la enfermedad hasta la aleatorización (< 1 año, 1- < 3 años, 3 -< 5 años, ≥ 5 años);
- Cirugía previa (sí vs. no);
- Radioterapia previa (sí vs. no).

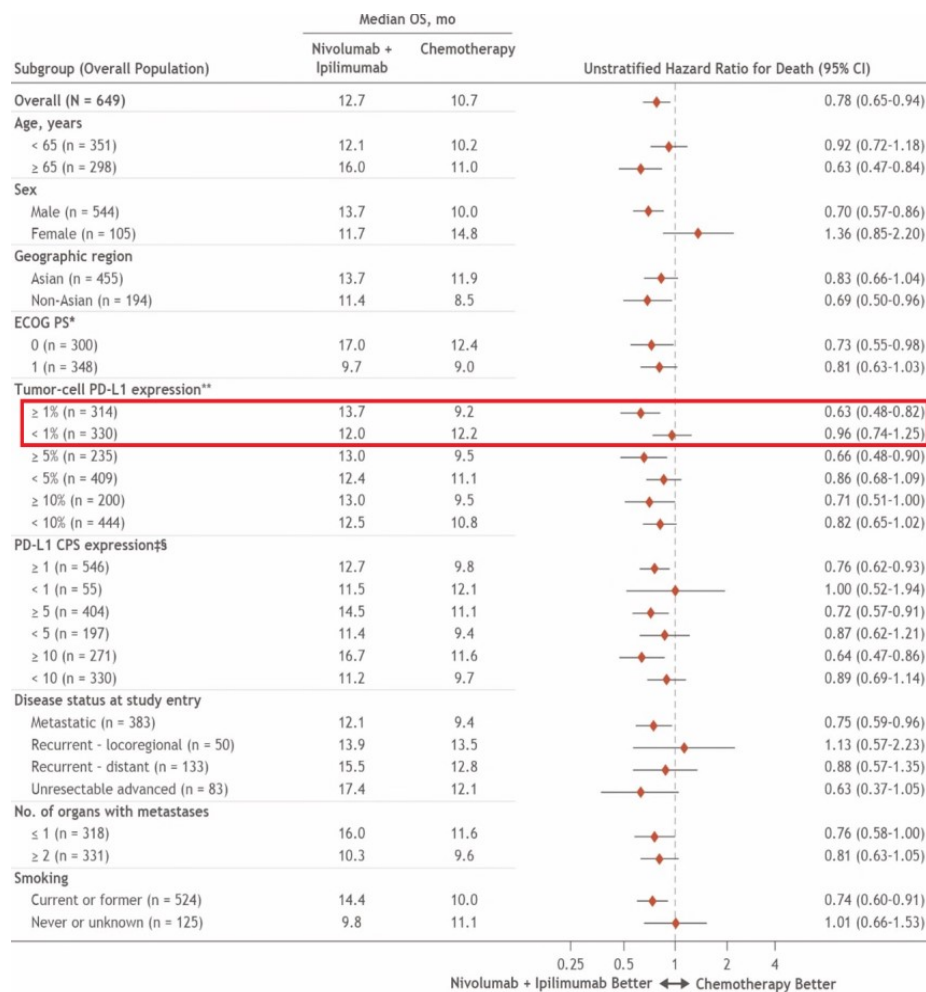


Figura 8: Resultados de subgrupos: Mediana de SG en la población global (Nivolumab + ipilimumab vs QT)⁽²⁵⁾.

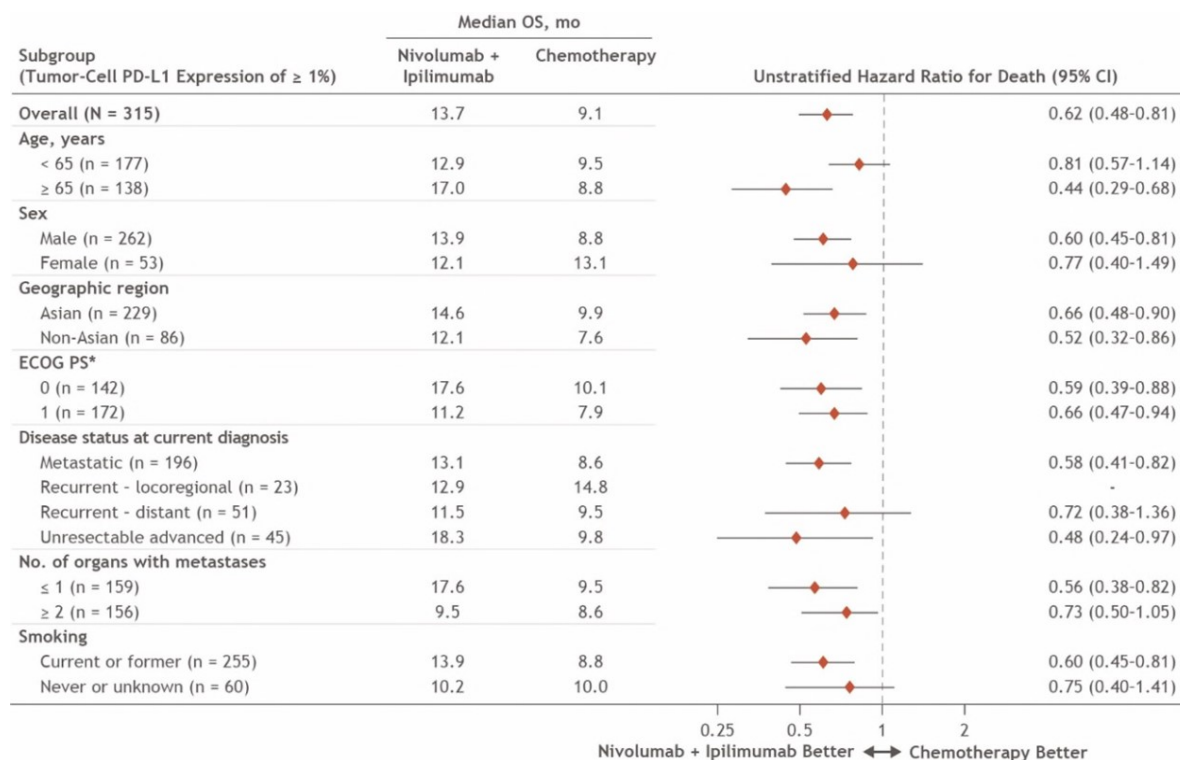


Figura 9: Resultados de subgrupos: Mediana de SG en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ (Nivolumab + ipilimumab vs QT)⁽²⁵⁾.

Figuras 8 y 9:

* No se informó en un paciente.

‡ De los 906 pacientes con PD-L1 CPS cuantificable al inicio en los tres brazos de tratamiento, un total de 824 (91%) tenía PD-L1 CPS ≥ 1 , 612 pacientes (68%) tenían PD-L1 CPS ≥ 5 , y 406 pacientes (45%) tenían PD-L1 CPS ≥ 10 .

§ El estado del CPS de PD-L1 era indeterminado, no evaluable o inexistente en 16 pacientes que recibieron nivolumab más quimioterapia, 28 pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab y 20 pacientes que recibieron quimioterapia.

** Indeterminado para tres pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab y dos pacientes que recibieron quimioterapia.

Se valoró la SG por subgrupos según la expresión de PD-L1 en de las células tumorales (puntos de corte 1%, 5% y 10%) (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis por subgrupos de la supervivencia global en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$

Resultados por subgrupos para la variable co-primaria SG (meses):					
Variable evaluada en el estudio		Nivolumab+ ipilimumab	QT	Diferencia HR (IC95%)	p
PD-L1 (se muestra sólo la comparación Nivo+Ipi vs QT)					
Corte: 1%	< 1% (n=330)	12,0	12,2	0,96 (0,74-1,25)	p=0,0276
	$\geq 1\%$ (n=314)	13,7	9,2	0,63 (0,48-0,82)	
Corte: 5%	< 5% (n=409)	12,4	11,1	0,86 (0,68-1,09)	p=0,1868
	$\geq 5\%$ (n=235)	13,0	9,5	0,66 (0,48-0,90)	
Corte:10%	<10% (n=444)	12,5	10,8	0,82 (0,65-1,02)	p=0,4859
	$\geq 10\%$ (n=200)	13,0	9,5	0,71 (0,51-1,0)	

COMPARACION DIRECTA NIVOLUMAB + IPILIMUMAB y NIVOLUMAB + QT

Aunque no estaba previsto en el análisis, en el informe de evaluación EPAR⁽²⁴⁾ de la EMA se han proporcionado datos de eficacia comparativos del grupo de nivolumab+QT (que ha demostrado superioridad frente a la QT sola) frente al grupo de nivolumab+ipilimumab.

Los datos de eficacia no muestran diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab+ipilimumab frente a nivolumab+QT en cuanto a la SG (HR 1,04; IC 95%: 0,86-1,26) en toda la población (Fig.10). Sin embargo, la TRO fue mayor en el brazo de nivolumab+QT en comparación con el de nivolumab+ipilimumab (47,4% frente a 27,7%).

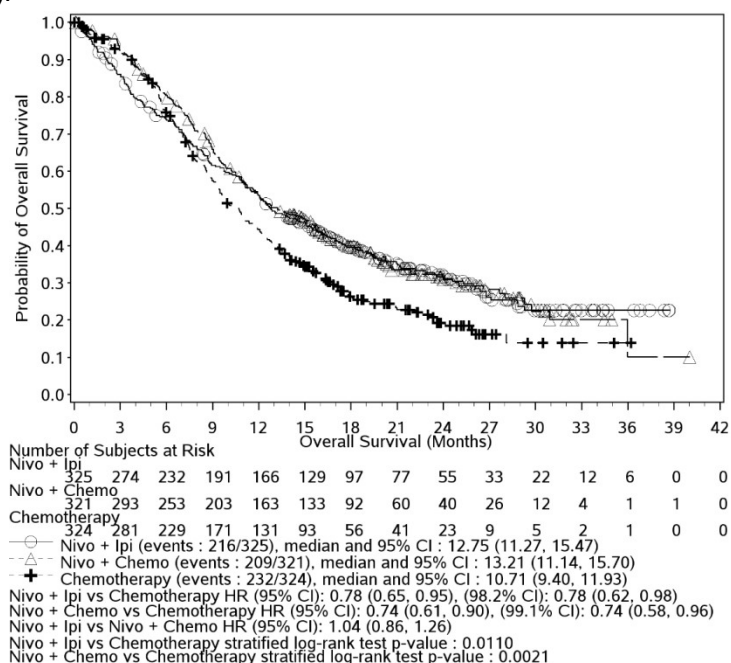


Figura 10. SG nivolumab+QT vs. nivolumab + ipilimumab vs. QT⁽²⁴⁾

Tabla 8: Resultados de SG para nivolumab+ipilimumab vs. Nivolumab+QT. Comparación directa⁽²⁴⁾

Eficacia	Nivolumab+Ipilimumab N=325	Nivolumab+QT N=321
SG		
Eventos, n (%)	216 (66,5)	209 (65,1)
HR (IC 95%) <u>Nivolumab+Ipilimumab vs</u> <u>Nivolumab + QT</u>	1,04 (0,86-1,26)	
Mediana SG, meses (IC 95%)	12,75 (11,27-15,47)	13,21 (11,14-15,70)
Diferencia (IC 95%)	-0,14 (-2,37-2,10)	
TRO por BICR		
N Respondedores (%)	90 (27,7)	152 (47,4)
IC 95% ^h	(22,9, 32,9)	(41,8, 53,0)
RC, n (%)	36 (11,1)	43 (13,4)
RP, n (%)	54 (16,6)	109 (34,0)

Eficacia	Nivolumab+Ipilimumab N=325	Nivolumab+QT N=321
EE, n (%)	103 (31,7)	103 (32,1)

La contribución de nivolumab puede considerarse demostrada en base a los resultados del grupo nivolumab+QT sobre la quimioterapia sola. Además, y como se ha mencionado anteriormente, los resultados de la SG son coherentes entre ambas combinaciones (es decir, nivolumab+ipilimumab y nivolumab + QT), lo que también respalda que la contribución de ipilimumab pueda considerarse establecida.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El estudio CHECKMATE 648 es un ensayo fase III, abierto, y multicéntrico⁽²³⁾

1. Asignación aleatoria:

De un total de 1.358 pacientes en 182 centros de 26 países, 970 fueron asignados aleatoriamente a recibir en proporción 1:1:1 nivolumab + ipilimumab (n=325), nivolumab + QT (n=321) o QT sola (n=324). La aleatorización se estratificó en función de:

- Estado de PD-L1 de las células tumorales: $\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ (incluido el indeterminado)*.
- Región: Asia oriental (Japón, Corea, y Taiwán) vs. Resto de Asia (China, Hong Kong, y Singapur) vs. Resto del mundo.
- Estado funcional (PS) del ECOG (0 vs. 1).
- Número de órganos con metástasis (≤ 1 vs. ≥ 2).

*Las proporciones de sujetos con o sin expresión de PD-L1 en células tumorales se controlaron y reevaluaron según fuera necesario para garantizar que el tamaño de la muestra de pacientes aleatorizados con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ fuera adecuado para el análisis (es decir, aproximadamente el 50% de todos los pacientes aleatorizados, asumiendo que la prevalencia de pacientes con células tumorales con expresión PD-L1 $\geq 1\%$ era aproximadamente del 50%).

A pesar de que la aleatorización del estudio se estratificó por regiones (Asia Oriental frente al Resto de Asia frente al Resto del Mundo), el subgrupo 'Resto de Asia' fue excluido a posteriori del ensayo sin causa justificada, alegando "la región se excluyó de todos los análisis estratificados debido al pequeño tamaño de la muestra en Resto de Asia"⁽²⁴⁾. Esta causa no es aceptable para excluir a posteriori un grupo de pacientes⁽²⁴⁾.

2. Seguimiento exhaustivo de todos los pacientes:

En general, los criterios de inclusión y exclusión se consideran aceptables (el 85% de los 388 pacientes que se cribaron y que no fueron aleatorizados, no cumplía los criterios de inclusión/exclusión), el número de pacientes fue adecuado y las poblaciones de los grupos comparables y bien balanceadas según las características basales.

Se hizo seguimiento de todos los pacientes, y se informó de las pérdidas y las razones de abandono (figura 11 y 12). Los sujetos fueron evaluados por la progresión de la enfermedad cada 6 semanas desde la fecha de la primera dosis (± 7 días) hasta la semana 48 inclusive, y luego cada 12 semanas (± 7 días),

independientemente del esquema de tratamiento, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente interrumpiera el estudio, lo que ocurriera primero.

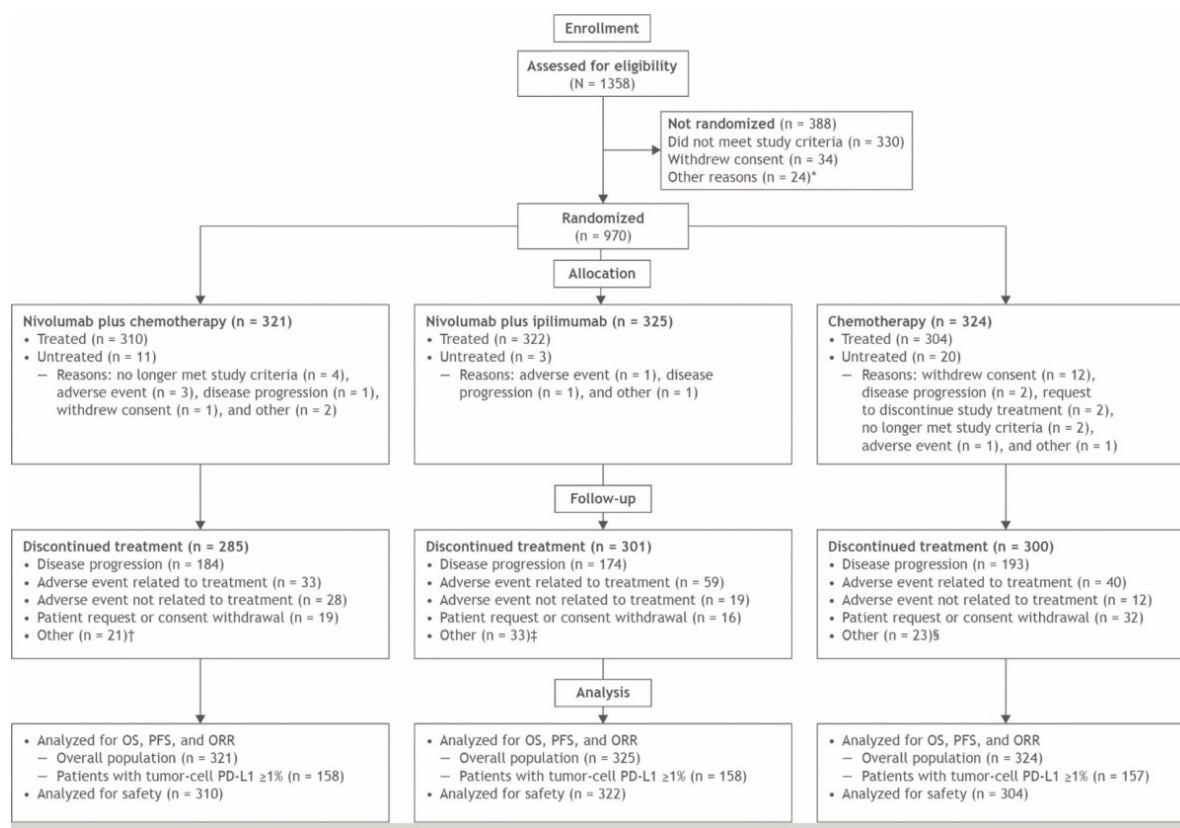


Figura 11: Diagrama para la disposición de los pacientes⁽²⁵⁾

	Nivo+Ipi	Nivo+C
Enrolled = 1358 (all enrolled)		
Randomized^a	325	32
Treated^b	322 (99.1)	310 (96.9)
Not Treated	3	1
Reason for Not Being Treated, n (%)^b		
Disease progression	1 (0.3)	1 (3.1)
Adverse event unrelated to study drug	1 (0.3)	3 (9.4)
Subject request to discontinue study treatment	0	0
Subject withdrew consent	0	1 (3.1)
Subject no longer meets study criteria	0	4 (12.5)
Other	1 (0.3)	2 (6.3)
Continuing in the Treatment Period, n (%)^c	21 (6.5)	25 (78.1)
Not Continuing in the Treatment Period, n (%)^c	301 (93.5)	285 (89.5)
Reason for Not Continuing in the Treatment Period, n (%)^c		
Disease progression	174 (54.0)	184 (64.6)
Study drug toxicity	59 (18.3)	33 (11.6)
Death	5 (1.6)	3 (1.1)
Adverse event unrelated to study drug	19 (5.9)	28 (10.0)
Subject request to discontinue study treatment	13 (4.0)	15 (5.3)
Subject withdrew consent	3 (0.9)	4 (1.4)
Pregnancy	1 (0.3)	0
Maximum clinical benefit	1 (0.3)	2 (7.1)

Figura 12: Pérdidas en los pacientes.⁽²⁴⁾

3. Enmascaramiento:

Se trata de un ensayo abierto.

Doce pacientes retiraron el consentimiento antes de iniciar el tratamiento en el brazo de QT frente a un paciente y ninguno pacientes en los brazos de nivolumab+ QT y nivolumab+ipilimumab, respectivamente. Por otro lado, de los pacientes que ya habían empezado el tratamiento, retiraron el consentimiento 12 pacientes del brazo de QT y 4 y 3 pacientes de los brazos de nivolumab + QT y nivolumab+ipilimumab, respectivamente.

Dado que la variable principal de mayor relevancia clínica es la supervivencia global, no se espera un sesgo relevante debido al diseño abierto. Sin embargo, las evaluaciones de causalidad de los eventos adversos y las respuestas a los cuestionarios de calidad de vida de los pacientes pueden estar influidas por el conocimiento del tratamiento asignado.

4. Comparabilidad inicial de los grupos:

Las características basales y demográficas de todos los pacientes aleatorizados estaban equilibradas en los grupos de tratamiento comparados.

5. Comparabilidad mantenida a lo largo del seguimiento:

Un mayor número de pacientes del brazo de quimioterapia (62,7%) en comparación con los brazos de nivolumab + QT (50,8%) y nivolumab + ipilimumab (51,7%) iniciaron tratamiento posterior. Las proporciones de todos los sujetos aleatorizados que recibieron tratamiento posterior en los brazos de nivolumab + QT, nivolumab + ipilimumab y QT fueron las siguientes, respectivamente:

- Terapia sistémica posterior: 46,4%, 46,5% y 55,9%.
- Inmunoterapia anti-PD-L1 posterior: 5,0%, 4,3% y 15,7%.

Un paciente tratado con nivolumab + ipilimumab recibió ipilimumab en combinación con nivolumab como tratamiento posterior.

6. Variables evaluadas:

Las variables co-principales del estudio fueron la SG y la SLP (evaluada por BICR según los criterios RECIST 1.1) en pacientes con PD-L1 $\geq$ 1%. Los criterios de valoración secundarios fueron la SG y la SLP en todos los sujetos aleatorizados y la TRO (tanto en el PD-L1 $\geq$ 1% como en la población general, mediante BICR).

La elección de los criterios de valoración primarios y secundarios se considera adecuada.

La SG y la SLP en todos los sujetos aleatorizados debían analizarse sólo si se superaba el nivel de significación en el las variables co-principales en pacientes con expresión PD-L1 $\geq$ 1%. Como las comparaciones de la SG (variable de mayor relevancia clínica) fueron estadísticamente significativas en el análisis intermedio, los análisis de la SG se consideran definitivos.

Como variables exploratorias se consideraron la duración de la respuesta; SLP y TRO (evaluada por el investigador) en sujetos con tumores que expresan PD-L1 y en todos los sujetos aleatorizados, así como los datos de calidad de vida reportados por los pacientes (PRO).

En la guía sobre aspectos de multiplicidad en ensayos clínicos de la EMA (*Guideline on multiplicity issues in clinical trials*, EMA/CHMP/44762/2017)⁽²⁶⁾, se cita: "A single primary variable is sufficient, if here is a general agreement that a treatment induced change in this variable demonstrates a clinically relevant treatment

effect on its own”, por lo que no tendría mucho sentido el utilizar dos variables co-primarias disponiendo entre ellas de una variable final como es la SG. También añade: *“If more than one primary endpoint is used to define study success, this success could be defined by a positive outcome in all endpoints”*.

7. Grupo control:

El comparador (5-FU + cisplatino) se considera adecuado ya que es uno de los regímenes recomendados en las directrices actuales para el tratamiento de pacientes con carcinoma de histología escamosa de esófago avanzado, irreseccable o metastásico. En la guía de la NCCN, una combinación de FP (ya sea 5-FU o capecitabina) y cisplatino u oxaliplatino es el régimen recomendado preferido⁽¹⁶⁾. También se prefiere el uso de oxaliplatino en lugar de cisplatino debido a su menor toxicidad.

8. Justificación de la combinación:

Se ha proporcionado una justificación sobre la combinación de nivolumab más ipilimumab. Se reconoce el fundamento de la inhibición dual de puntos de control y la combinación está actualmente aprobada en una variedad de tipos de tumores (como melanoma, carcinoma de células renales, mesotelioma pleural maligno y cáncer colorrectal). No se espera que ni nivolumab, ni ipilimumab por sí solos mejoren la eficacia de la quimioterapia. Sin embargo, esta afirmación se basa en los datos de eficacia de los estudios realizados en un entorno diferente (por ejemplo, cáncer gástrico⁽²⁷⁾ e incluso en cáncer de pulmón no microcítico escamoso ⁽²⁸⁾) y, por lo tanto, no se sabe si se pueden haber alcanzado resultados diferentes (mejores) con nivolumab como monoterapia en pacientes con cáncer de esófago que no han recibido tratamiento.

Para apoyar aún más la contribución de ipilimumab a la combinación, se han proporcionado datos de eficacia comparativos del brazo nivolumab+QT frente al brazo nivolumab+ipilimumab. Los datos de eficacia no muestran diferencias entre nivolumab+ipilimumab frente a nivolumab+QT en cuanto a la SG (HR 1,04; IC 95%: 0,86-1,26).

Teniendo todo en cuenta, la contribución de nivolumab puede considerarse demostrada en base a los resultados del brazo nivolumab+QT sobre la quimioterapia sola. Además, y como se ha mencionado anteriormente, los resultados de la SG son coherentes entre ambas combinaciones (es decir, nivolumab+ipilimumab y nivolumab+QT), lo que también respalda que la contribución de ipilimumab pueda considerarse establecida.

9. Dosis empleadas:

Nivolumab se utilizó en una dosis de 3 mg/Kg o 360 mg, en combinación con 1 mg/Kg de ipilimumab. Este régimen se ha utilizado en ensayos clínicos anteriores (estudio CA209743 en pacientes con mesotelioma pleural maligno)⁽²⁹⁾ y, por tanto, se considera aceptable. La justificación de la posología adicional de 360 mg para nivolumab se basa principalmente en los datos farmacológicos PK/PD.⁽²⁴⁾

En cuanto al comparador (5-FU+cisplatino), el régimen recomendado en el estudio Checkmate-648 fue 5-FU 800 mg/m² IV días 1-5 + cisplatino 80 mg/m² IV el día 1, en ciclos de 4 semanas⁽²³⁾. Las directrices actuales de la NCCN recomiendan 5-FU (750 - 1000 mg/m² en los días 1 - 4) más cisplatino (75 - 100 mg/m² en el día 1) cada 4 semanas. El régimen propuesto se considera aceptable.

Análisis de subgrupos

Para la mayoría de subgrupos, el resultado de SG es consistente en comparación con la SG global.

Expresión PD-L1

La indicación se restringió a la población con expresión PD-L1 $\geq$ 1%; que es la población que se evaluó en el análisis co-primario de SG y SLP. Excluir a la población con PD-L1 $<$ 1% parece bien justificado no solo por no ser la población primaria sobre la que se focaliza el estudio, sino también porque, aunque la variable secundaria de SG para toda la población mostró beneficio con $p<0,05$, el análisis de subgrupos mostró interacción con respecto al PD-L1. El análisis de interacción se realizó por regresión de Cox, el cual permite ajustar los resultados por co-variables y minimizar el sesgo por posibles diferencias aparecidas en la distribución por subgrupos. La p de interacción estimada para SG fue de 0,0029 (ver tabla inferior) y el resultado ajustado presentó incertidumbre de beneficio para los pacientes con PD-L1 $<$ 1% (HR 0,94; IC95 0,72-1,22). La plausibilidad biológica de esta posible diferencia entre subgrupos es clara y hacía sospechar el efecto observado de antemano. Esto justificaba el propio diseño del estudio, con análisis primario en PD-L1 $\geq$ 1 exclusivamente. La validez del PD-L1 para predecir el beneficio puede ser variable según las indicaciones y agentes utilizados. En cáncer escamoso de esófago, hasta el momento no se dispone de otros ensayos con nivolumab que puedan confirmar o contradecir esa utilidad predictiva del PD-L1. Con pembrolizumab, que emplea el mismo mecanismo de acción (ambos son anti-PD-1), en el estudio KEYNOTE-590 para la misma indicación se observó un efecto semejante en relación con el marcador PD-L1, aunque se medía de diferente forma (ver figura 15). Por tanto, la decisión es razonable con la evidencia disponible por el momento.

```
and treatment by PD-L1 status interaction for both OS and PFS. See results in the table below.

Predictive Relationship of PD-L1 Status for Efficacy Endpoints: Nivo +
All PD-L1 Evaluable Subjects

-----
PD-L1 Expression Cutoff: 1%
-----

PROGRESSION-FREE SURVIVAL PER BICR (1)

HAZARD RATIO (95% CI): NIVO + CHEMO VS. CHEMOTHERAPY (PD-L1 NEGATIVE)
HAZARD RATIO (95% CI): NIVO + CHEMO VS. CHEMOTHERAPY (PD-L1 POSITIVE)
HAZARD RATIO (95% CI): PD-L1 POSITIVE VS. PD-L1 NEGATIVE (NIVO + CHEMO)
HAZARD RATIO (95% CI): PD-L1 POSITIVE VS. PD-L1 NEGATIVE (CHEMOTHERAPY)
INTERACTION P-VALUE

OVERALL SURVIVAL (1)

HAZARD RATIO (95% CI): NIVO + CHEMO VS. CHEMOTHERAPY (PD-L1 NEGATIVE)
```

Figura 14. Análisis de interacción por regresión de Cox con respecto al PD-L1.⁽²⁴⁾

A	Events/patients, n/N	
Age, years		
<65	332/427	■
≥65	239/322	■
Sex		
Female	89/124	■
Male	482/625	■
ECOG performance status		
0	207/299	■
1	362/448	■
Geographical region		
Asia	288/393	■
Non-Asia	283/356	■
Histology		
Adenocarcinoma	159/201	■
Squamous cell carcinoma	412/548	■
PD-L1 status		

Figura 15. Resultados de SG para pembrolizumab más quimioterapia vs quimioterapia en la misma indicación, por subgrupos. ⁽¹⁹⁾

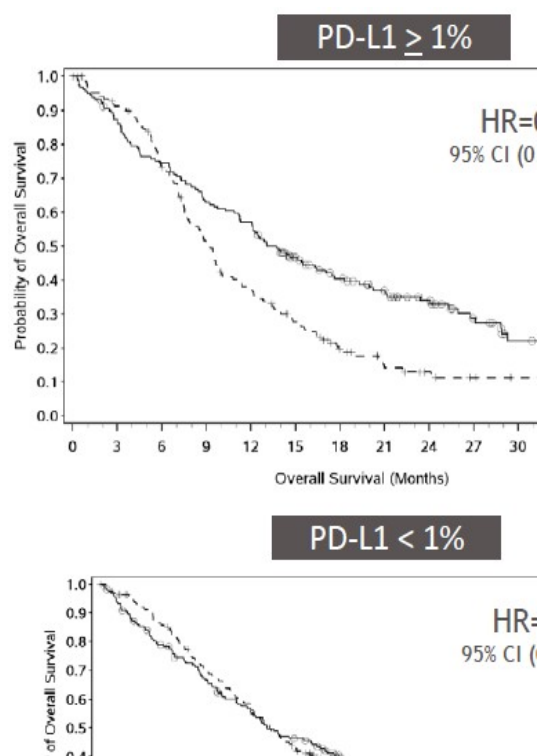


Figura 16: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global de nivolumab + ipilimumab frente a la QT en todos los pacientes aleatorizados (según la expresión de PD-L1 de las células tumorales) Nota: los HR representan el resultado no ajustado dentro de cada subgrupo, es decir, sin realizar la regresión de Cox ⁽²⁴⁾

- Edad:**

Dentro ya de la población con PD-L1≥1, se observaron posibles diferencias en relación con la edad. El sexo presentó diferencias en la población global, pero estas se desvanecieron en la población PD-L1>1%.

La edad (<65 años o ≥65 años) fue uno de los subgrupos pre-especificados. Se encontró heterogeneidad en el resultado ya que no existe solapamiento en los IC95% de los respectivos HR (ver figura 17). Si calculamos la p de interacción en este subgrupo, obtenemos $p=0,0294$.

Este resultado, podría favorecer a pacientes mayores de 65 años. No obstante, la falta de plausibilidad biológica de este hallazgo hace que no sea fiables para su aplicación en la práctica clínica. No hay consistencia con otros estudios con nivolumab en los que se haya observado un resultado similar; el estudio de pembrolizumab (figura 15) no permite confirmar las diferencias. Por lo que se considera que la aparente heterogeneidad no está suficientemente sustentada y no se puede descartar que la diferencia se deba al azar. Por tanto, con la evidencia disponible por el momento, las diferencias no resultan fiables para ser consideradas en la práctica clínica.

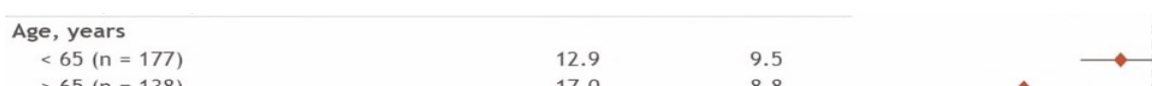


Figura 17. Análisis del subgrupo edad para supervivencia global en pacientes con PD-L1≥1%⁽²⁵⁾

Riesgos de sesgo en ANEXOS.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

*La tabla con el cuestionario sobre la aplicabilidad de un ensayo clínico se muestra en el **ANEXO**.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

El ensayo Checkmate 648 ha confirmado que recibir nivolumab e ipilimumab para el tratamiento en pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago avanzado o metastático que no han recibido terapia sistémica previa supone un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante. Las combinaciones de nivolumab con quimioterapia y nivolumab e ipilimumab obtienen cada una, una puntuación de 4 en la escala de beneficio clínico de ESMO-MCBS v1.1, lo que indica un beneficio clínico que se considera relevante.

El estudio cumplió su objetivo primario (SG para población PD-L1≥1%), ya que la combinación de nivolumab+ipilimumab demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG en comparación con la QT (HR: 0,64, IC 98,6%: 0,46-0,90) en la población con PD-L1≥1%. La mediana de la SG fue de 13,7 (IC 95%: 11,24-17,02) meses en el grupo de nivolumab+ipilimumab frente a 9,07 (IC 95%: 7,69 - 9,95) meses en el grupo de QT.

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP, evaluada por BICR, en la población PD-L1 ≥ 1% (HR: 1,02; IC 98,5%: 0,73-1,43). El análisis de la SLP según el investigador fue consistente con el análisis primario (HR: 0,83 IC 95%: 0,64- 1,07). Dado que la SLP no cumplía los criterios de significación estadística en la población PD-L1≥1%, según la estrategia de pruebas jerárquicas, no se probó formalmente la SLP en el total de los pacientes aleatorizados (HR: 1,26; IC 95%: 1,04- 1,52). La falta de correlación entre la SLP y la SG se ha observado previamente con la inmunoterapia. La carencia de efecto en la SLP no resta relevancia clínica al beneficio del fármaco observado en la SG.

Según la evaluación visual de las curvas de Kaplan-Meier (K-M) de la SG, se produjo un cruce temprano en las curvas K-M de la SG entre los grupos de nivolumab + ipilimumab y de QT a los 6,5 meses aproximadamente, lo que sugiere mayor tasa de muertes tempranas en el grupo de nivolumab + ipilimumab durante los primeros meses de tratamiento. Estas muertes tempranas se observaron independientemente

de la expresión de PD-L1 de las células tumorales y son compatibles con la falta de control de la enfermedad durante los primeros meses. Este problema se ha observado en otros ensayos clínicos con inmunoterapia. Se debe tener en cuenta que el uso de inmunoterapia no estaría indicado en todos los pacientes, por lo que se recomienda en la medida de lo posible tratar de seleccionar de manera individualizada a los mismos y conocer qué tipo de pacientes se podría beneficiar de quimioterapia al inicio del tratamiento.

Por lo tanto, se llevaron a cabo análisis exploratorios *post-hoc* sobre el estudio Checkmate 648, para definir el punto de corte temporal de muerte temprana, evaluar los riesgos potenciales de muerte temprana para nivolumab + ipilimumab frente a la QT, e investigar las características basales demográficas y de la enfermedad de los pacientes para los que nivolumab + ipilimumab puede no proporcionar un beneficio debido al aumento inicial del riesgo de muerte temprana.

Las muertes tempranas se definieron como las ocurridas durante los primeros 4 meses (4,05 meses). Durante este periodo, 66 pacientes (20,3%) murieron en el grupo de nivolumab+ipilimumab en comparación con 38 pacientes (11,7%) en el grupo de quimioterapia. La principal causa de muerte fue la progresión de la enfermedad (45 [68,2%] frente a 30 [78,9%], respectivamente).

Según estos análisis del modelo de regresión logística multivariante, la presencia de metástasis en el hígado se identificó como el principal factor de riesgo predictivo de muerte temprana en el grupo de nivolumab+ipilimumab frente al de QT. Además, el bajo peso corporal (<60 kg) y el consumo de alcohol (nunca/desconocido) también se asociaron con la muerte prematura entre los pacientes tratados con nivolumab+ipilimumab en el análisis multivariante (exploratorio). Aunque los resultados pueden estar influidos por algunos desequilibrios en las características basales y el pequeño tamaño de la muestra de algunos subgrupos (por ejemplo, el consumo de alcohol nunca/desconocido).

El modelo final de regresión logística multivariante incluyó los factores de riesgo identificados dentro de cada grupo de tratamiento y sus términos de interacción con el tratamiento si el valor p era inferior a 0,15.

El modelo final identificó los siguientes factores de mal pronóstico: región no asiática ($p < 0,001$), proporción inicial de neutrófilos/linfocitos ≥ 4 ($p = 0,001$), carga tumoral inicial ($\geq Q3$, $p = 0,003$), ECOG PS de 1 ($p = 0,006$) y varón ($p = 0,088$). El modelo final incluyó las interacciones del grupo de tratamiento con las metástasis hepáticas ($p < 0,001$), el consumo de alcohol nunca/no conocido ($p = 0,078$) y el peso ($p = 0,123$), que tenían valores p inferiores a 0,15. Ni la expresión PD-L1 de las células tumorales, ni la CPS del PD-L1 se identificaron como factores de riesgo de muerte temprana, ni en el modelo logístico univariante, ni en el multivariante⁽²⁴⁾.

Por lo tanto, se puede decir que el mayor riesgo se observa entre los pacientes con metástasis hepáticas, bajo peso corporal (<60 Kg) y sin consumo de alcohol o en los que se desconocía el consumo, no beneficiándose de la combinación de nivolumab + ipilimumab durante los primeros 4 meses de tratamiento. Sin embargo, teniendo en cuenta el diseño abierto del estudio y el carácter exploratorio de este criterio de valoración, no se pueden extraer conclusiones firmes al respecto.

En todos los pacientes aleatorizados, la combinación de nivolumab+ipilimumab dio lugar a una mejora de la SG (HR: 0,77; IC 95%: 0,65-0,93), pero no se observó ningún beneficio en la SLP, con un efecto incluso perjudicial (HR: 1,24; IC 95%: 1,03- 1,50).

En los pacientes con PD-L1<1%, los resultados también fueron coherentes con los datos anteriores. Aun reconociendo el carácter exploratorio de los datos comunicados en este subgrupo, no se observó ningún beneficio aparente con nivolumab + ipilimumab respecto a la QT en cuanto a la SG (HR: 0,96; IC 95%: 0,74-1,24).

Se han proporcionado datos de eficacia comparativos del análisis descriptivo del grupo nivolumab + ipilimumab frente a nivolumab+QT (que ha demostrado superioridad sobre la QT sola). Los datos de eficacia

no muestran diferencias entre nivolumab+ipilimumab frente a nivolumab+QT en cuanto a la SG (HR: 1,04; IC 95%: 0,86-1,26).

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No hay ensayos clínicos de equivalencia.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

A continuación, se comparan las combinaciones con nivolumab y la de pembrolizumab con quimioterapia, ensayadas en la misma indicación. Se ha utilizado como variable la SG en PD-L1 CPS ≥ 10 ya que es la variable estudiada en el ensayo clínico de pembrolizumab + QT y también porque CPS es un biomarcador que evalúa la expresión de PD-L1 y un CPS ≥ 10 , como es en este caso, implica que el PD-L1 sea positivo, ≥ 1 como en nivolumab+QT y nivolumab+ipilimumab. Por lo tanto, es una variable común que nos sirve para evaluar si son alternativas entre ellos.

Para ver si esta diferencia en SG en PD-L1 CPS ≥ 10 , entre pembrolizumab+QT vs nivolumab+ipilimumab y entre pembrolizumab+QT vs nivolumab+QT es clínicamente relevante, se aplican los criterios de alternativas terapéuticas equivalentes (ATEs) utilizando un delta de HR de 0,65, y su inverso HR: 1,54 como máxima diferencia considerada clínicamente irrelevante. Se establece este valor por ser el tomado como referencia en el cálculo del tamaño muestral del estudio KEYNOTE-590 (pembrolizumab vs QT; HR 0,65).

Las comparaciones indirectas ajustadas se refieren en el apartado 5.3b de este informe. Se analizan los resultados gráficamente, observando si los intervalos de confianza (IC95%) se encuentran dentro del intervalo de equivalencia $\pm\Delta$: 0,65 – 1,54 (valor que se obtiene al dividir 1/0,65). (Figura 18)

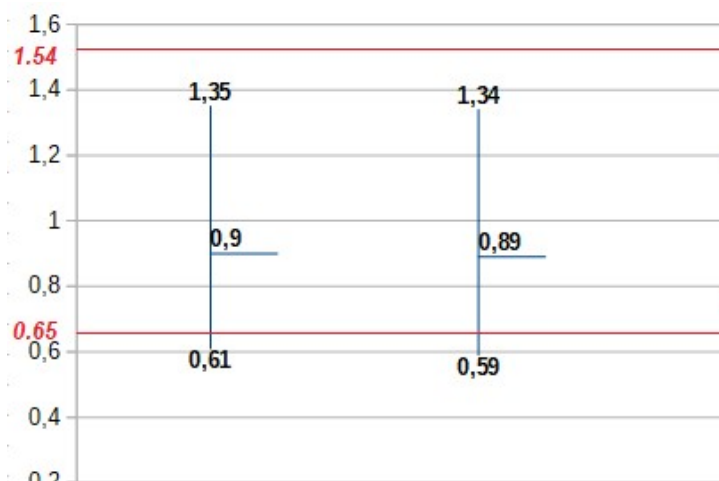


Figura 18: ATE. Análisis de HR (IC95%) para SG de P+QT vs N+QT, P+QT vs N+I, N+Q vs N+I e intervalo de equivalencia (P= pembrolizumab; N= nivolumab, I= ipilimumab).

Según la Guía ATE para el posicionamiento de alternativas terapéuticas equivalentes:⁽³⁰⁾

Nivolumab+QT vs nivolumab+ipilimumab: el IC95% está totalmente dentro del intervalo de equivalencia. Por lo que se pueden considerar ATE en eficacia. Analizando la seguridad, no son ATE; los pacientes tratados con nivolumab + ipilimumab notificaron menos EA de grado 3-4 frente a nivolumab + QT.

En cuanto a pembrolizumab+QT vs nivolumab+QT y pembrolizumab+QT vs nivolumab+ipilimumab, hay que tener en cuenta lo siguiente:

1. A pesar de que la mayor parte del IC95% se encuentra dentro del intervalo de equivalencia (que se podría corresponder con una diferencia probablemente irrelevante), se trata de la variable SG, en la que la incertidumbre admisible debe ser exigua.
2. El grupo de nivolumab + ipilimumab se ve favorecido ya que el comparador utilizado, QT basada en 5-FU 800 mg/m² x 5 días + cisplatino 80 mg/m² se administra cada 4 semanas en comparación con la QT con la que se compara pembrolizumab (5-FU 800 mg/m² días 1–5 + cisplatino 80 mg/m² día 1 cada 3 semanas).

Se utilizó la calculadora de Shakespeare(31) para conocer el porcentaje de IC95% que se encuentra fuera del intervalo de equivalencia:

- Pembrolizumab+QT vs nivolumab + QT: 6,66%
- Pembrolizumab+QT vs nivolumab+ ipilimumab: 5,42%

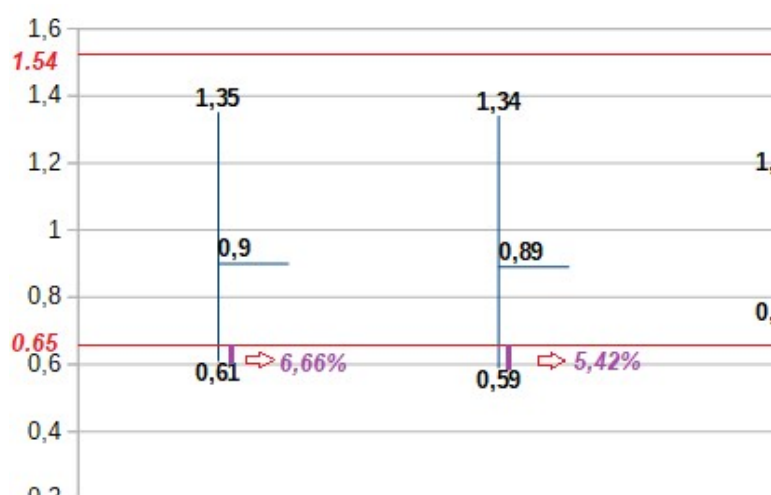


Figura 19: ATE. Análisis de IC95% de P+QT vs N+QT, P+QT vs N+I, N+QT vs N+I e intervalo de equivalencia.

Pese a las limitaciones citadas, lo cierto es que no puede asumirse una diferencia relevante entre pembrolizumab y nivolumab cuando ambos se comparan con quimioterapia, por lo que podrían considerarse ATE. Frente a nivolumab+ipilimumab, el perfil de seguridad es diferente, y no podrían considerarse ATE.

Por consiguiente, quizá la primera decisión sería usar una combinación con quimioterapia o no, y si se decide usarla, puede elegirse entre nivolumab y pembrolizumab, con diferencias muy limitadas entre ellos.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que las muertes tempranas con nivolumab+ipilimumab o ausencia de beneficio con nivolumab+quimioterapia en los primeros meses (ver figura 10), no se dan con pembrolizumab (figura 20). El análisis multivariante para detectar marcadores de muerte temprana si los pacientes se tratan con nivolumab+ipilimumab no sirve para predecir un mal pronóstico con quimioterapia sola o nivolumab más quimioterapia.

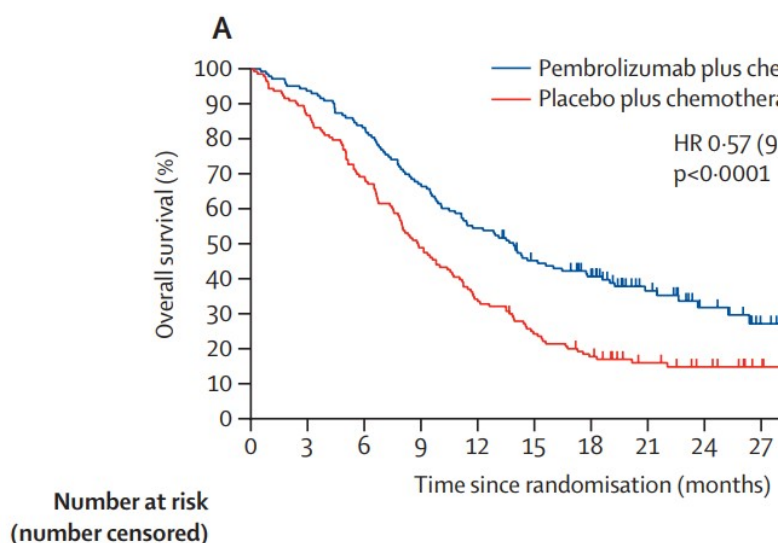


Figura 20. SG de pembrolizumab+QT vs. QT sola en pacientes con PD-L1 CPS $\geq$ 10 (ensayo CHECKMATE 648) (23).

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

La expresión de PD-L1 se determina mediante métodos inmunohistoquímicos. A pesar de que la inmunohistoquímica es en sí una técnica bien establecida, existen preocupaciones acerca de la fiabilidad y utilidad en la práctica clínica de la determinación de PD-L1, debido a la naturaleza dinámica de este biomarcador, así como del entorno del tumor y a la falta de datos de comparabilidad entre los diferentes ensayos. La expresión de PD-L1 se define como el porcentaje de células tumorales que se tiñen, en un mínimo de 100 células tumorales evaluables.

En el diseño, la expresión de PD-L1 se dicotomizó utilizando como corte el 1%, estratificándose los pacientes en PD-L1 $\geq$ 1% o PD-L1 <1%. Sin embargo, los resultados se presentan tomando como corte diferentes niveles de expresión: 1%, 5% y 10%.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En fecha 15/03/2022 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con filtros de Clinical Queries para revisiones sistemáticas, utilizando como descriptor **[Meta-analysis AND nivolumab AND ipilimumab AND esophageal cancer]** no encontrándose resultados.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No disponibles.

Se realizó una búsqueda en PubMed de "nivolumab AND ipilimumab AND indirect comparisons AND esophageal" en fecha 15 de marzo de 2022, sin resultados para la indicación de cáncer de esófago.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Se dispone de comparación directa de nivolumab + ipilimumab frente a nivolumab + QT (estudio CHECKMATE-648) cuyos resultados se describen en el informe de evaluación EPAR de la EMA.

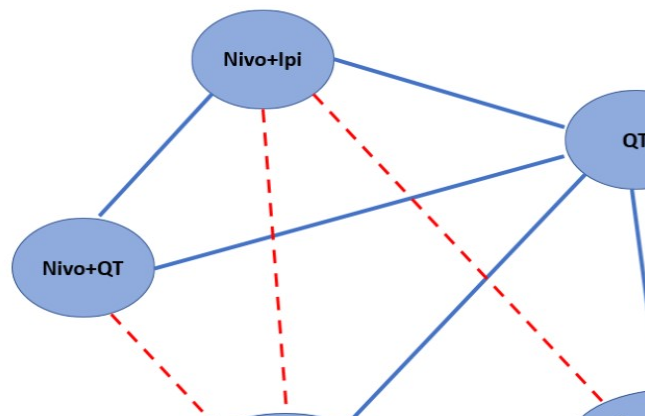


Figura 20: Red de evidencia (24)

Línea continua azul: comparaciones directas ya publicadas. Línea discontinua roja: Comparaciones indirectas a elaborar

Tabla 9. Comparación indirecta (Características de los estudios seleccionados)						
	Diseño del estudio	Medidas de eficacia	Duración Mediana de seguimiento	Tipo Pacientes	Grupo control	Grupo experimental
CHECKMATE 648(23)	Doble ciego, aleatorizado multicéntrico, fase III	Variable principal: SG y SLP	23,7 meses	Cáncer de células escamosas de esófago no resecable avanzado, recurrente o metastático no tratado previamente, y ECOG de 0 a 1	QT con 5-FU 800 mg/m ² x 5 días + cisplatino 80 mg/m ² cada 4 semanas	Nivolumab 3 mg/Kg cada 2 semanas + Ipilimumab 1 mg/Kg cada 6 semanas
CHECKMATE 648(23)	Doble ciego, aleatorizado multicéntrico, fase III	Variable principal: SG y SLP	23,7 meses	Cáncer de células escamosas de esófago no resecable avanzado, recurrente o metastático no tratado previamente, y ECOG de 0 a 1	QT con 5-FU 800 mg/m ² x 5 días + cisplatino 80 mg/m ² cada 4 semanas	Nivolumab 240 mg/2 semanas + QT con 5-FU 800 mg/m² x 5 días + cisplatino 80 mg/m² cada 4 semanas
KEYNOTE-590(19)	Doble ciego, aleatorizado multicéntrico, fase III	Variable principal: SG y SLP	22,6 meses	Cáncer de esófago localmente avanzado o metastático previamente no tratado, confirmado histológicamente, o con cáncer de la unión gastroesofágica tipo 1 de Siewert (independientemente del estado de PD-L1), y ECOG de 0 a 1	Placebo + 5-FU 800 mg/m ² días 1–5 + cisplatino 80 mg/m ² día 1 [durante 6 ciclos max.] cada 3 semanas hasta 35 ciclos.	Pembrolizumab 200 mg+ 5-FU 800 mg/m² días 1–5 + cisplatino 80 mg/m²día 1 [durante 6 ciclos max.] cada 3 semanas hasta 35 ciclos.
ESCORT-1st* (32)	Doble ciego, aleatorizado multicéntrico, fase III	Variable principal: SG y SLP	-	Cáncer de esófago localmente avanzado o metastático tratado previamente	Placebo + paclitaxel 175 mg/m ² y cisplatino 75 mg/m ² día 1 cada 3 semanas	Camrelizumab 200 mg día 1 cada 3 semanas

(*) No se realizó comparación indirecta con el estudio ESCORT-1st.

En base a los datos recopilados en la tabla 9 de los estudios seleccionados, se descarta el ensayo ESCORT-1st ya que camrelizumab es un fármaco sin autorización hasta la fecha y, además, los comparadores son diferentes: paclitaxel-cisplatino en ESCORT-1st vs 5-FU-cisplatino en CHECKMATE-648 y KEYNOTE-590; la población del estudio también es diferente.

Por lo tanto, se realiza una comparación indirecta de elaboración propia de pembrolizumab + QT frente a nivolumab + ipilimumab y de pembrolizumab + QT frente a nivolumab + QT, tomando como comparador común QT basada en fluoropirimidinas y cisplatino.

El perfil de los pacientes incluidos fue similar en ambos ensayos:

- La mediana de edad fue de 63 años en el estudio CHECKMATE-648 y 64 años en el KEYNOTE-590, con una distribución de edad.
- El 83% de los pacientes incluidos en el ensayo CHECKMATE-648 fueron hombres frente a un 82% en el brazo de pembrolizumab+ QT del ensayo KEYNOTE 590.
- La duración de la mediana de seguimiento en ambos ensayos (22,6 meses en KEYNOTE-590 y 23,7 meses en CHECKMATE-648) fue similar y comparable entre sí.

Los criterios de inclusión y exclusión son similares y razonables. En todos los estudios, el análisis de los resultados es por intención de tratar (ITT).

Algunas de las limitaciones que podrían producir sesgo en la comparación indirecta a elaborar son las siguientes:

-Se consideró QT como un mismo comparador, no siendo exactamente la misma en todos los ensayos, ya que en KEYNOTE-590 se compara pembrolizumab frente QT (5-FU 800 mg/m² días 1–5 + cisplatino 80 mg/m² día 1 cada 3 semanas), mientras que en CHECKMATE-648 se compara nivolumab+QT y nivolumab+ipilimumab frente QT (5-FU 800 mg/m² x 5 días + cisplatino 80 mg/m² cada 4 semanas), viéndose favorecido el grupo de nivolumab+ ipilimumab.

- El porcentaje de pacientes asiáticos fue de 54% y 71% para los ensayos KEYNOTE-590 y CHECKMATE-648, respectivamente, no siendo los porcentajes comparables.

- En el subgrupo con PD-L1 CPS≥10, el grupo control parece responder peor en el estudio KEYNOTE-590 (mediana SG 8,8 meses) que en el CHECKMATE-648 (mediana SG 11,6 meses). Sin embargo, en la población global, el grupo control presenta una mediana de SG de 10,7 meses en el ensayo KEYNOTE-590 vs. mediana de SG de 9,8 meses en el ensayo CHECKMATE-648. Por lo tanto, se considera que este último perfil de pacientes (población global) es lo suficientemente similar como para poder ser susceptible de comparación.

- En relación a la histología, en el estudio KEYNOTE-590, un 73% (n=274) de los pacientes presentaban carcinoma de esófago de células escamosas y un 27%, adenocarcinoma; por el contrario, en el ensayo CHECKMATE-648, el 100% presentaba carcinoma de células escamosas.

A pesar de que la variable principal en ambos estudios es la SG, considerada la más relevante, los resultados de la comparación indirecta deban interpretarse con cautela ya que las diferentes poblaciones según PD-L1 podría constituir un sesgo.

A continuación, se muestran los resultados de las comparaciones indirectas de elaboración propia. Para ello se ha utilizado el método Bucher, con la SG como variable estudiada y se han utilizado resultados de eficacia en el subgrupo PD-L1 CPS ≥10 y en la población global.

Utilizando los datos resultantes del subgrupo PD-L1 CPS ≥10 del CHECKMATE-648 para nivolumab+ ipilimumab frente al subgrupo PD-L1 CPS ≥10 de KEYNOTE-590, se ha aplicado el método Bucher para la

comparación indirecta y se puede concluir que no hay diferencias estadísticamente significativas en la SG entre pembrolizumab + QT y nivolumab+ ipilimumab. HR ajustada= 0,89 (IC95%: 0,59-1,34); p=0,5803.

De igual modo, al comparar el grupo de nivolumab + QT (subgrupo PD-L1 CPS ≥ 10) del ensayo CHECKMATE-648 frente al subgrupo PD-L1 CPS ≥ 10 del ensayo KEYNOTE-590, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas. HR ajustada = 0,90 (IC95%: 0,61-1,35); p=0,626

Tabla 10.COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA CHECKMATE-648 vs KEYNOTE-590en la población PD-L1 CPS ≥ 10(Método Bucher, Calculadora Wells 2009)(19,23)				
	Mediana de SG grupo experimental	Mediana meses de SG grupo control	HR (IC 95%)	p
Estudio Checkmate 648. SG en PD-L1 CPS≥10 Nivo + Ipi vs QT	16,7 meses (IC 95%: 12,12-21,19)	11,6 meses (IC95%: 8,84-13,54)	0,64 (IC95%: 0,47-0,86)	p<0,05
Estudio Keynote-590. SG en PD-L1 CPS≥10 Pembrolizumab+ QT vs QT	13,9 meses (IC 95%: 11,1-17,7)	8,8 meses (IC95%: 7,8-10,5)	0,57 (IC 95%: 0,43-0,75)	p<0,0001
Estudio Checkmate 648. SG en PD-L1 CPS≥10 Nivo + QT vs QT	16,1 meses	11,6 meses	0,63 (IC 95%: 0,47-0,84)	p<0,05
Comparación indirecta ajustada				
	HR (IC 95%)			p
SG en PD-L1 CPS≥10 Pembrolizumab + QT vs Nivo + Ipi	0,89 (0,59-1,34)			p=0,5803
SG en PD-L1 CPS≥10 Pembrolizumab + QT vs Nivolumab + 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]. Versión 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. -Calculadora de Joaquín Primo				

En la población global se aplicó el método Bucher para la comparación indirecta y tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas la SG de pembrolizumab + QT y nivolumab+ ipilimumab (HR ajustada= 0,92 [IC95% 0,68-1,24]; p=0,599), ni en la SG de pembrolizumab QT y nivolumab + QT (HR ajustada=0,97 [IC95% 0,74-1,27]); p=0,842)

Tabla 11.COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA CHECKMATE-648 vs KEYNOTE-590en la población global (independientemente del PD-L1) (Método Bucher, Calculadora Wells 2009) ^(19,23)				
	Mediana meses de SG grupo experimental	Mediana meses de SG grupo control	HR (IC 95%)	p
Estudio Checkmate 648. SG Nivolumab + Ipilimumab vs QT	12,7 meses (IC 95%: 11,3-15,5)	10,7 meses (IC95%: 9,4-11,9)	0,78 (IC95% 0,62-0,98)	p=0,01
Estudio Keynote-590. SG Pembrolizumab+ QT vs QT	12,6 meses (IC 95%: 10,2-14,3)	9,8 meses (IC95%: 8,6-11,1)	0,72 (IC95% 0,60-0,88)	p=0,0006
Estudio Checkmate 648. SG Nivolumab + QT vs QT	13,2 meses (IC95%: 11,1-15,7)	10,7 meses (IC95%: 9,4-11,9)	0,74 (IC95% 0,61-0,89)	p<0,05
Comparación indirecta ajustada				
	HR (IC 95%)			p
SG Pembrolizumab + QT vs Nivolumab + Ipilimumab	0,92 (0,68-1,24)			p=0,599
SG Pembrolizumab + QT vs Nivolumab + QT	0,97 (0,74-1,27)			p =0,842
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Versión 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. -Calculadora de Joaquín Primo				

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

NCCN: La opción preferente de tratamiento de carcinoma de células escamosas de esófago avanzado (metastático o irresecable) en primera línea es la quimioterapia basada en la combinación de fluoropirimidinas y platinos. En segunda línea, se recomiendan los tratamientos como nivolumab en monoterapia y pembrolizumab para carcinoma de esófago con PD-L1 CPS ≥ 10 ⁽¹⁶⁾.

ESMO: Los nuevos regímenes basados en combinaciones de oxaliplatino/fluoropirimidina son una alternativa al esquema de cisplatino/5-FU. El 5-FU en infusión puede ser sustituido por la capecitabina. Los taxanos se recomiendan en combinaciones de primera línea o como monoterapia en el tratamiento de segunda línea. Las combinaciones a base de cisplatino mostraron mayores tasas de respuesta pero no han aumentado la supervivencia en comparación con la monoterapia⁽³³⁾.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Se dispone del Informe de Posicionamiento Terapéutico, publicado el 1 de Septiembre de 2023. En éste se concluye lo siguiente:

Nivolumab ha demostrado, en un estudio fase 3 aleatorizado y doble ciego, su eficacia en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual después de quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía (17 administraciones del fármaco), mejorando de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en 11,4 meses frente a placebo (mediana de SLE 22,4 meses vs. 11,0 meses, HR 0,69, IC 95% 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. El perfil de seguridad es similar al conocido para otras indicaciones.

Con estos resultados, nivolumab se posiciona, a fecha de hoy, como una opción adecuada de tratamiento para los pacientes con CE y de la UGE con enfermedad patológica residual tras QRT neoadyuvante y cirugía. Los mayores de 75 años estaban pobremente representados en el estudio pivotal. Aunque la seguridad de nivolumab sea conocida y manejable, se debe tener en cuenta que estamos en un escenario adyuvante en el que no hay alternativa terapéutica, por lo que la seguridad y las preferencias del paciente deben tenerse en cuenta para seleccionar a los candidatos al tratamiento.

Sin embargo, no se dispone de informe de evaluación de HAS, NICE ni CADTH a la fecha de revisión de este informe.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad se han utilizado los resultados del ensayo clínico fase III Checkmate 648, el informe EPAR y la ficha técnica ^(21,22,23).

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En el ensayo clínico Checkmate 648, la seguridad se evaluó en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento: Nivolumab + QT (n=310), nivolumab + ipilimumab (n=322) y grupo control de QT (n=304). La mediana de la duración del tratamiento fue de 5,7 meses con nivolumab + QT, 2,8 meses con nivolumab + ipilimumab, y de 3,4 meses con QT.

En la tabla 12 se exponen los eventos adversos (EA) y los eventos adversos relacionados con el fármaco (reportados por el investigador y, por lo tanto, subjetivos), y sólo estos últimos son los que se desglosan por subtipos. En el EPAR no figuran los EA desglosados por subtipos.

Los **EA de cualquier grado** fueron en 308 (99,4%), 316 (98,1%) y 301 (99,0%) pacientes en los grupos de nivolumab + QT, nivolumab + ipilimumab y QT, respectivamente.

Los **EA de grado 3-4** se observaron en 216 (69,7%), 192 (59,6%) y 165 (54,3%) pacientes en los grupos de nivolumab + QT, nivolumab + ipilimumab y QT, respectivamente.

Los **EA de cualquier grado y EA de grado 3-4 relacionados con el fármaco** que se notificaron en el ensayo, se exponen en la tabla 12:

- Nivolumab+QT: EA cualquier grado (náuseas en un 58,7%) y como EA de grado 3-4 (anemia en un 9,7%).
- Nivolumab + ipilimumab: EA cualquier grado (rash en 17,1%) y como EA de grado 3-4 (hiponatremia en un 2,5%).
- QT: EA cualquier grado (náuseas en un 52,0%) y como EA de grado 3-4 (disminución del recuento de neutrófilos en un 7,9%).

En la siguiente tabla se expone la incidencia comparada de eventos adversos, usando una ventana de seguridad de 30 días después de la última dosis recibida:

Tabla 12: Resultados de seguridad del ensayo pivotal(23).						
Evento adverso (EA):	Nivolumab + QT (N=310)		Nivolumab+Ipilimumab (N=322)		Quimioterapia (N=304)	
	Cualquier G	G 3-4	Cualquier G	G 3-4	Cualquier G	G 3-4
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
EA	308 (99,4)	216 (69,7)	316 (98,1)	192 (59,6)	301 (99,0)	165 (54,3)
EA relacionado con el tratamiento**	297 (96)	147 (47)	256 (80)	102 (32)	275 (90)	108 (36)
Náuseas	182 (59)	11 (3,5)	26 (8)	1 (0,3)	158 (52)	8 (2,6)
Disminución apetito	132 (43)	13 (4,2)	19 (6)	5 (1,6)	130 (43)	9 (3,0)
Estomatitis	98 (32)	20 (6,5)	14 (4)	0	71 (23)	5 (1,6)
Anemia	93 (30)	30 (9,7)	12 (4)	2 (0,6)	67 (22)	17 (5,6)
Neutrófilos	65 (21)	25 (8,1)	2 (1)	0	52 (17)	24 (7,9)
Fatiga	61 (20)	7 (2,3)	29 (9)	4 (1,2)	50 (16)	11 (3,6)
Diarrea	60 (19)	3 (1,0)	32 (10)	2 (0,6)	46 (15)	6 (2,0)
Estreñimiento	59 (19)	2 (0,6)	7 (2)	1 (0,3)	66 (22)	1 (0,3)
Vómitos	56 (18)	7 (2,3)	18 (6)	4 (1,2)	49 (16)	9 (3,0)
Malestar	50 (16)	1 (0,3)	12 (4)	0	45(15)	0
Descenso recuento leucocitos	43 (14)	11 (3,5)	3 (1)	0	28 (9)	6 (2,0)

Hipo	42 (14)	0	2 (1)	0	53 (17)	0
Aumento de la creatinina en sangre	39 (13)	1 (0,3)	5 (2)	0	32 (11)	1 (0,3)
Descenso recuento plaquetas	36 (12)	3 (1,0)	6 (2)	0	32 (11)	5 (1,6)
Inflamación de la mucosa	33 (11)	8 (2,6)	4 (1)	0	26 (9)	4 (1,3)
Alopecia	31 (10)	0	2 (1)	0	32 (11)	0
Rash	24 (8)	1 (0,3)	55 (17)	7 (2,2)	5 (2)	0
Prurito	23 (7)	0	43 (13)	3 (0,9)	2 (1)	0
Hipotiroidismo	18 (6)	0	43 (13)	0	0	0

** Todos los eventos adversos expuestos en la tabla son EA relacionados con el tratamiento, reportados por el investigador. En el EPAR no figuran EA de causalidad total desglosados por tipos

Para el posicionamiento del fármaco, nos interesa saber si aparecen eventos adversos adicionales con el régimen combinado, en comparación con QT y en comparación con nivolumab + QT. Por ello, nos centraremos en los resultados de seguridad reportados en el ensayo pivotal de grado 3-4 para las comparaciones de interés:

Tabla 13: Resultados de seguridad del ensayo pivotal(23). Eventos adversos de grado 3 y 4

Evento adverso	Nivo+ QT (N=310)	Nivo+Ipi (N=322)	QT (N=304)	Comparación entre nivo + ipi vs QT			Comparación entre nivo+ipi vs nivo + QT		
	N (%)	N (%)	N (%)	Diferencia Riesgo Absoluto RAR*	p	NNH o NND (IC 95%) *	Diferencia Riesgo Absoluto RAR*	p	NNH o NND (IC 95%) *
EA	216 (69,7)	192 (59,6)	165 (54,3)	5,3% (-2,45 a 13,05%)	p>0,05	-	-10,10% (-17,57 a -2,69%)	p<0,05	10 (6-37)
EA relacionado con el tratamiento**	147 (47,4)	102 (31,7)	108 (35,5)	-3,8% (-11,20 a 3,60%)	p>0,05	-	-15,7% (-23,23 a -8,17%)	p<0,05	6 (4-12)
Náuseas	11 (3,5)	1 (0,3)	8 (2,6)	-2,3% (-4,19 a -0,41%)	p<0,05	43 (24-242)	-3,20% (-5,33 a -1,07%)	p<0,05	31 (19-94)
Disminución apetito	13 (4,2)	5 (1,6)	9 (3,0)	-1,3% (-2,83 a 0,23%)	p>0,05	-	-2,6% (-5,22 a 0,02%)	p>0,05	-
Estomatitis	20 (6,5)	0	5 (1,6)	-1,6% (-3,01 a -0,19%)	p<0,05	63 (33-528)	-6,5% (-9,24 a -3,76%)	p<0,05	15 (11-27)
Anemia	30 (9,7)	2 (0,6)	17 (5,6)	-5% (-7,72 a -2,28%)	p<0,05	20 (13-44)	-9,1% (-12,50 a -5,70%)	p<0,05	11 (8-18)
Neutrófilos	25 (8,1)	0	24 (7,9)	-7,9% (-10,93 a -4,87%)	p<0,05	13 (9-21)	-8,1% (-11,14 a -5,06%)	p<0,05	12 (9-20)
Fatiga	7 (2,3)	4 (1,2)	11 (3,6)	-2,40 % (-4,81 a 0,01%)	p>0,05	-	-1,1% (-3,15 a 0,95%)	p>0,05	-
Diarrea	3 (1,0)	2 (0,6)	6 (2,0)	-1,40% (-3,19 a 0,39%)	p>0,05	-	-0,4% (-1,79 a 0,99%)	p>0,05	-
Estreñimiento	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 % (-0,86 a 0,86%)	p>0,05	-	0,3% (1,35 a 0,75%)	p>0,05	-
Vómitos	7 (2,3)	4 (1,2)	9 (3,0)	-1,80% (-4,06 a 0,46%)	p>0,05	-	-1,1% (-3,15 a 0,95%)	p>0,05	-
Malestar	1 (0,3)	0	0	0%	-	-	-0,3% (-0,91 a 0,31%)	p>0,05	-

Descenso recuento leucocitos	11 (3,5)	0	6 (2,0)	-2 % (-3,57 a -0,43%)	p<0,05	50 (28-235)	-3,50% (-5,55 a -1,45%)	p<0,05	29 (18-69)
Hipo	0	0	0	0%	-	-	0%	-	-
Aumento de la creatinina en sangre	1 (0,3)	0	1 (0,3)	-0,3 % (-0,91 a 0,31%)	p>0,05	-	-0,3% (-0,91 a 0,31%)	p>0,05	-
Descenso recuento plaquetas	3 (1,0)	0	5 (1,6)	-1,6% (-3,01 a -0,19%)	p<0,05	63 (33-528)	-1% (-2,11 a 0,11%)	p>0,05	-
Inflamación de la mucosa	8 (2,6)	0	4 (1,3)	-1,3% (-2,57 a -0,03%)	p<0,05	77 (39-3753)	-2,6% (-4,37 a -0,83%)	p<0,05	38 (23-121)
Alopecia	0	0	0	0%	p>0,05	-	0%	-	-
Rash	1 (0,3)	7 (2,2)	0	2,2% (0,6 a 3,80%)	p<0,05	45 (26-167)	1,90% (0,19 a 3,61%)	p<0,05	53 (28-537)
Prurito	0	3 (0,9)	0	0,9% (-0,13 a 1,93%)	p>0,05	-	0,90% (-0,13 a 1,93%)	p>0,05	-
Hipotiroidismo	0	0	0	0%	-	-	0%	-	-

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05.

** Todos los eventos adversos expuestos en la tabla son EA relacionados con el tratamiento, reportados por el investigador. En el EPAR no figuran EA de causalidad total desglosados por tipos

Se notificaron **eventos adversos graves (EAG)** de cualquier grado en 180 (58,1%), 214 (66,5%) y 128 (42,1%) sujetos tratados con nivolumab + QT, nivolumab + ipilimumab y QT, respectivamente:

- Nivolumab + QT: progresión de la neoplasia maligna (7,7%), neumonía (7,1%), disfagia (5,8%).
- Nivolumab + ipilimumab: progresión de la neoplasia maligna (12,4%), neumonía (7,5%), y neumonitis y pirexia (3,7% cada una).
- QT: progresión de la neoplasia maligna (4,9%), disfagia y neumonía (3,6% cada una), estenosis esofágica (3,3%).

Se notificaron **EA de grado 3-4** relacionados con el fármaco que **condujeron a la interrupción** del tratamiento en 29 (9,4%), 41 (12,7%) y 14 (4,6%) pacientes tratados en los grupos de nivolumab + QT, nivolumab + ipilimumab y QT, respectivamente.

El 72,7% de los pacientes del grupo de nivolumab + ipilimumab y el 79,6% de los sujetos del grupo de QT habían fallecido. La principal razón de **muerte**, independientemente de la asociación con el tratamiento, fue la progresión de la enfermedad en ambos grupos. La incidencia de muertes relacionadas con el tratamiento fue similar en todos los grupos: 5 pacientes (2%) con nivolumab + QT [neumonitis (n = 2, en ambos casos atribuida a nivolumab), neumonía (n = 1, atribuida a la QT), neumatosis intestinal (n = 1, atribuida a nivolumab y a la QT), lesión renal aguda (n = 1, atribuida a la QT)], 5 (1,6%) con nivolumab + ipilimumab [neumonitis (n = 2), enfermedad pulmonar intersticial (n = 1), embolia pulmonar (n = 1), síndrome de dificultad respiratoria aguda (n = 1)], y 4 (1,3%) con quimioterapia sola [shock séptico, sepsis, lesión renal aguda y neumonía (n = 1 para cada causa de mortalidad)].

Eventos adversos de especial interés:

En la siguiente tabla se muestran los eventos adversos seleccionados, es decir, EA de especial interés clínico potencialmente asociados al tratamiento con nivolumab + ipilimumab. Estos EA se agruparon en categorías: endocrinos, gastrointestinales, hepáticos, pulmonares, renales, de la piel, así como reacciones de hipersensibilidad/reacciones infusionales.

Como se ha visto con otras indicaciones terapéuticas de nivolumab, los EA endocrinos tienden a tener la tasa más baja de eventos resueltos (28,6% de los sujetos) en el grupo de tratamiento con nivolumab + ipilimumab.

Tabla 14. Eventos adversos de especial interés⁽²⁴⁾

	Nivolumab+Ipilimumab n = 322		Nivolumab + QT n = 310		QT n = 304	
	Eventos adversos		Eventos adversos		Eventos adversos	
EA por categoría	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
Endocrinos	92 (28,6)	19 (5,9)	40 (12,9)	5 (1,6)	5 (1,6)	0
Gastrointestinales	78 (24,2)	10 (3,1)	94 (30,3)	12 (3,9)	62 (20,4)	7 (2,3)
Hepáticos	67 (20,8)	24 (7,5)	55 (17,7)	11 (3,5)	22 (7,2)	6 (2,0)
Pulmonares	32 (9,9)	11 (3,4)	22 (7,1)	3 (1,0)	6 (2,0)	1 (0,3)
Renales	17 (5,3)	3 (0,9)	81 (26,1)	12 (3,9)	63 (20,7)	5 (1,6)
Piel	137 (42,5)	13 (4,0)	82 (26,5)	2 (0,6)	37 (12,2)	0
Hipersensibilidad/ R. infusionales	14 (4,3)	0	8 (2,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
EA relacionados con el tratamiento por categoría						
Endocrinos	88 (27,3)	19 (5,9)	36 (11,6)	4 (1,3)	1 (0,3)	0
Gastrointestinales	38 (11,8)	5 (1,6)	64 (20,6)	7 (2,3)	47 (15,5)	7 (2,3)
Hepáticos	42 (13,0)	14 (4,3)	32 (10,3)	7 (2,3)	12 (3,9)	2 (0,7)
Pulmonares	26 (8,1)	9 (2,8)	18 (5,8)	2 (0,6)	2 (0,7)	0
Renales	8 (2,5)	2 (0,6)	74 (23,9)	7 (2,3)	57 (18,8)	5 (1,6)
Piel	110 (34,2)	13 (4,0)	54 (17,4)	1 (0,3)	11 (3,6)	0
Hipersensibilidad/ R. infusionales	9 (2,8)	0	6 (1,9)	0	1 (0,3)	0

Eventos adversos inmunomediados (IMAE)

La mayoría de los de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento con posibles **causas inmunológicas** fueron de grado 1 o 2; los acontecimientos de grado 3 ó 4 se produjeron en no más del 6% de los de los pacientes en todos los grupos de tratamiento y categorías de órganos. Además, estos eventos fueron identificados por el investigador como IMAE sin una clara etiología alternativa, o con un componente inmunomediado.

El número total de pacientes con **IMAE** de cualquier grado en los grupos de nivolumab + ipilimumab y QT fueron 198 (61,5%) y 3 (1,0%), respectivamente. Los más frecuentes fueron los siguientes (Tabla 15):

- **Nivolumab + ipilimumab** (cualquier grado): hipotiroidismo/tiroiditis (15,5%), erupción cutánea (13,7%), hipofisitis (6,5%), hipertiroidismo (5,9%), insuficiencia suprarrenal (5,6%), hepatitis (4,0%), neumonitis (3,7%) y diarrea/colitis (3,4%).

Proporción de sujetos con IMAE de grado 3-4, por categoría: hipofisitis (3,1%); erupción cutánea (2,5%); hepatitis (2,8%); neumonitis e insuficiencia suprarrenal (2,2% cada una); diarrea/colitis (1,2%); nefritis/disfunción suprarrenal, diabetes mellitus e hipertiroidismo (0,6% cada una).

- **QT** (cualquier grado): erupción cutánea (0,7%).

Proporción de sujetos con IMAE de grado 3-4, por categoría: erupción cutánea (0,3%)

Los IMAE observados estuvieron en consonancia con otras indicaciones terapéuticas ya aprobadas de nivolumab e ipilimumab.

Como era de esperar, la incidencia de IMAE fue mayor en el grupo de nivolumab + ipilimumab en comparación con el grupo de quimioterapia, en el que la erupción cutánea (0,7%) fue el único acontecimiento de este tipo notificado.

Otros eventos adversos de interés especial (OESI)

Los OESI, acontecimientos que no cumplen todos los criterios para ser considerados IMAE, pero que pueden requerir inmunosupresión para su tratamiento, fueron notificados por 14 pacientes del grupo nivolumab + ipilimumab. Estos acontecimientos fueron pancreatitis de grado 2-4, miocarditis de grado 1, uveítis de grado 1-4, encefalitis de grado 2-4 y miositis de grado 1-2. Todos ellos se consideraron resueltos excepto un evento de grado 1 de miocarditis, un evento de grado 2 de uveítis y una miositis de grado 1 (Tabla 15).

Tabla 15: IMAEs y OESIs.

	Nivo+Ipi n= 322		Nivo+QT n=310		QT N = 304	
	Eventos adversos		Eventos adversos		Eventos adversos	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
IMAEs						
Diarrea/Colitis	11 (3,4)	4 (1,2)	6 (1,9)	4 (1,3)	0	0
Hepatitis	13 (4,0)	9 (2,8)	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0
Neumonitis	12 (3,7)	7 (2,2)	10 (3,2)	2 (0,6)	0	0
Nefritis/Disfunción renal	4 (1,2)	2 (0,6)	3 (1,0)	3 (1,0)	0	0
Rash	44 (13,7)	8 (2,5)	16 (5,2)	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)
Hipersensibilidad/ R. infusionales	1 (0,3)	0	0	0	0	0
IMAEs Endocrinos						
Insuficiencia adrenal	18 (5,6)	7 (2,2)	5 (1,6)	1 (0,3)	0	0
Hipofisitis	21 (6,5)	10 (3,1)	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0
Hipotiroidismo/tiroiditis	50 (15,5)	1 (0,3)	19 (6,1)	0	0	0
Diabetes Mellitus	5 (1,6)	2 (0,6)	3 (1,0)	3 (1,0)	0	0
Hipertiroidismo	19 (5,9)	2 (0,6)	7 (2,3)	0	1 (0,3)	0
OESIs						
Pancreatitis	5 (1,6)	4 (1,2)	0	0	0	0
Encefalitis	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0	0	0
Miositis/Rabdomiolisis	2 (0,6)	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0
Síndrome miasténico	0	0	0	0	0	0
Desmielinización	0	0	0	0	0	0
Síndrome de Guillain-Barre	0	0	0	0	0	0
Uveítis	2 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)	0	0	0
Miocarditis	2 (0,6)	0	0	0	0	0

	Nivo+Ipi n= 322		Nivo+QT n=310		QT N = 304	
	Eventos adversos		Eventos adversos		Eventos adversos	
Enfermedad de injerto contra huésped	0	0	0	0	0	0

RESULTADOS DE LABORATORIO ⁽²⁴⁾

Centrándonos en las anomalías de laboratorio (hasta 30 días después de la última dosis de tratamiento), los aumentos notificados en los parámetros hepáticos fueron mayores en el grupo de nivolumab + ipilimumab en comparación con el grupo de quimioterapia, mientras que esta tendencia no se observó en relación con los valores de hematología, cuyas alteraciones se atribuyen generalmente a la quimioterapia.

Las anomalías de laboratorio (hematología, pruebas hepáticas, pruebas de función renal y electrolitos) fueron principalmente de grado 1-2 en cuanto a su gravedad y reflejaron las conocidas anomalías de laboratorio asociadas a los diferentes regímenes de tratamiento.

Hematología

Las anomalías en las pruebas hematológicas notificadas durante el tratamiento o en los 30 días siguientes a la última dosis del fármaco del estudio fueron principalmente de grado 1 o 2 en cuanto a su gravedad. Las anomalías hematológicas de grado 3 o 4 que empeoraron con respecto a los valores iniciales y que se notificaron en $\geq 5\%$ de los sujetos fueron las siguientes:

- Nivolumab + QT: disminución de linfocitos (23,3%), disminución de hemoglobina (21,4%), disminución del recuento absoluto de neutrófilos (17,7%) y disminución de leucocitos (10,8%).
- Nivolumab + ipilimumab: disminución de los linfocitos (12,7%) y de la hemoglobina (6,5%).
- QT: disminución de la hemoglobina (13,8%), disminución del recuento absoluto de neutrófilos (13,5%), disminución de los linfocitos (8,2%) y disminución de los leucocitos (5,3%).

Pruebas hepáticas

Se notificaron ALT o AST $>3 \times \text{LSN}$ con bilirrubina total $>2 \times \text{LSN}$ en el plazo de 1 día y en el plazo de 30 días, según los resultados de laboratorio notificados después de la primera dosis y en el plazo de 30 días de la última dosis del tratamiento del estudio, en 2/305 (0,7%), 3/306 (1,0%) y 0 sujetos con resultados de pruebas en los brazos de nivolumab + QT, nivolumab + ipilimumab y QT, respectivamente.

Pruebas de función renal

La mayoría de los pacientes con, al menos, una medición durante el tratamiento, tuvo valores de creatinina normales durante el período de notificación del tratamiento. Las anomalías en la creatinina (aumentos con respecto al valor inicial) se notificaron principalmente como de grado 1 o 2, con creatinina de grado 3-4 (aumento) notificada en 7 (2,3%), 2 (0,7%) y 2 (0,7%) pacientes en los grupos de nivolumab + QT, nivolumab + ipilimumab y QT, respectivamente.

Pruebas de la función tiroidea

La mayoría de los pacientes tratados en cada grupo de tratamiento tenía niveles normales de TSH al inicio y durante todo el período de tratamiento. Se registraron aumentos ($> \text{LSN}$) de la TSH con respecto al valor inicial ($\leq \text{LSN}$) en 60 (20,5%), 61 (22,8%) y 9 (7,6%) de los pacientes de los grupos de tratamiento nivolumab + QT, nivolumab + ipilimumab y QT, respectivamente.

Electrolitos

La mayoría de los pacientes tuvieron niveles normales de electrolitos durante el período de tratamiento. Las anomalías en los electrolitos durante el tratamiento fueron principalmente de grado 1 a 2 en cuanto a

gravedad. Las siguientes anomalías de grado 3-4 en los electrolitos con respecto a los valores iniciales se registraron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados que tenía resultados de laboratorio durante el tratamiento:

- Nivolumab + QT: hiponatremia (14,8%) e hipopotasemia (9,5%)
- Nivolumab + ipilimumab: hiponatremia (11,8%) e hipopotasemia (5,2%)
- QT: hiponatremia (8,9%) e hipopotasemia (6,0%)

Las alteraciones de los electrolitos también fueron ligeramente superiores en el grupo de nivolumab + ipilimumab en comparación con el grupo de QT, aunque las diferencias no fueron tan notables como las observadas en el tercer grupo de tratamiento (nivolumab + QT).

La discusión sobre la relación entre estas anomalías y la elevada tasa de diarrea y colitis notificada con nivolumab y, aunque un número muy limitado de estos resultados tiene relevancia clínica, no puede excluirse su relación. Las observaciones de las constantes vitales se presentaron mediante listados individuales de pacientes en la solicitud inicial.

Seguridad en poblaciones especiales⁽²⁴⁾

Considerando la seguridad en poblaciones especiales, los EA notificados fueron, en general, comparables entre los grupos de tratamiento. En los subgrupos según sexo, categoría de edad, raza y región, los EA fueron comparables en general a las frecuencias de EA notificados para las poblaciones generales del estudio por brazo.

Sexo⁽²⁴⁾

En general, los EA de causalidad total y los EA relacionados con el fármaco presentaron mayores incidencias en las mujeres (69,1%) vs hombres (57,7%), pero una comparación exhaustiva entre sujetos masculinos y femeninos para ambos brazos de tratamiento no mostró ninguna tendencia particular.

Edad⁽²⁴⁾

Las frecuencias de los EA de todo tipo y relacionados con el fármaco también fueron comparables entre los distintos grupos de edad (< 65, ≥ 65 - <75, ≥ 75 - <85, ≥ 65 , ≥ 75 y ≥ 85 años) dentro de cada brazo de tratamiento, con la excepción de las proporciones numéricamente mayores de sujetos tratados con quimioterapia con EA de causalidad total y relacionados con el fármaco de grado 3-4, respectivamente, en las categorías ≥ 65 (61,1% y 44,3%) frente a <65 (47,7% y 27,1%).

Los datos para pacientes ≥ 75 años son limitados debido al pequeño tamaño de la muestra (24 pacientes en cada grupo) y no hay datos disponibles para ≥ 85 .

Inmunogenicidad⁽²⁴⁾

De los 281 pacientes evaluables para ADA de nivolumab en el brazo de nivolumab + ipilimumab, 19 (6,8%) sujetos fueron positivos para ADA de nivolumab al inicio, y 68 (24,2%) sujetos fueron positivos para ADA de nivolumab después del inicio del tratamiento. Un paciente (0,4%) fue considerado positivo persistente, y 6 (2,1%) sujetos fueron positivos a ADA neutralizante. Los valores más altos de títulos ADA de nivolumab observados fueron 256 y 512, que se produjeron en un paciente cada uno. Todos los demás títulos fueron bajos, y oscilaron entre 1 y 64.

De los 282 sujetos con valores de ADA de ipilimumab en el brazo de nivolumab + ipilimumab, 6 (2,1%) sujetos fueron positivos al ADA de ipilimumab al inicio y 17 (6,0%) sujetos fueron positivos al ADA de ipilimumab después del comienzo del tratamiento. Un paciente (0,4%) se consideró positivo persistente para el ADA de ipilimumab solamente, y un paciente (0,4%) fue positivo para el ADA neutralizante de ipilimumab solamente. Los títulos de ADA de ipilimumab fueron bajos, y oscilaron entre 1 y 64.

Efecto de la inmunogenicidad en la eficacia

Los sujetos positivos para ADA de nivolumab y/o ipilimumab continuaron el tratamiento con beneficio clínico, y no hubo una tendencia aparente que mostrara un efecto de los ADA positivos en la eficacia de nivolumab + ipilimumab.

Efecto de la inmunogenicidad en la seguridad

En general, no se observó un efecto de la ADA en la seguridad del tratamiento con nivolumab + ipilimumab.

Seguridad en todos los pacientes tratados con células tumorales PD-L1 $\geq 1\%$ ⁽²⁴⁾

Los perfiles de seguridad de nivolumab + QT, nivolumab + ipilimumab y QT entre todos los sujetos tratados con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ fueron comparables a los del global de la población tratada.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No disponemos de ensayos clínicos comparativos con objetivos principales de seguridad. Los datos de seguridad del ensayo pivotal se encuentran en el apartado anterior.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones en^(21,22):

- **NIVOLUMAB:**

Embarazo: no hay datos relativos al uso de nivolumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad embriofetal. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y nivolumab es una IgG4; por tanto, nivolumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de nivolumab durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico supere el posible riesgo. Se deben evitar de forma segura y efectiva el embarazo al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.

Lactancia: se desconoce si nivolumab se excreta en la leche materna. Puesto que muchos medicamentos, incluidos sus metabolitos, se excretan a través de la leche materna, no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe tomar una decisión acerca de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con nivolumab, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad: no se han realizado estudios que evalúen el efecto de nivolumab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de nivolumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

- **IPILIMUMAB:**

Embarazo: no hay datos sobre el uso de ipilimumab en mujeres embarazadas. Los estudios sobre la reproducción animal han mostrado toxicidad reproductiva. La IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria. Se desconoce el riesgo potencial del tratamiento para el desarrollo fetal. Ipilimumab no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres con capacidad fértil que no eviten de forma segura y efectiva el embarazo, a menos que el beneficio clínico sea mayor que el posible riesgo.

Lactancia: se ha demostrado que ipilimumab está presente a niveles muy bajos en la leche de los monos cynomolgus tratados durante el embarazo. Se desconoce si ipilimumab se secreta en la leche materna. La

secreción de las IgGs en la leche materna es generalmente limitada y además las IgGs tienen una biodisponibilidad oral baja. No se espera una exposición sistémica significativa de los lactantes y no se prevén efectos en el recién nacido/lactante a través de la lactancia. Sin embargo, debido al potencial de reacciones adversas en los lactantes, se debe tomar una decisión sobre si se interrumpe la lactancia o se interrumpe el tratamiento con ipilimumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento con ipilimumab para la mujer.

Fertilidad: no se han realizado estudios para evaluar el efecto de ipilimumab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de ipilimumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

Reacciones a la perfusión^(21,22):

Se han notificado reacciones graves a la perfusión en los ensayos clínicos de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab. En caso de una reacción a la perfusión grave o que pueda resultar potencialmente mortal, nivolumab, ipilimumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben interrumpir y se debe administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la perfusión pueden recibir nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab con una estrecha vigilancia y uso de premedicación de acuerdo a las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión.

Precauciones específicas de la enfermedad:

Se excluyeron de los ensayos clínicos de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab los pacientes con antecedentes previos o actuales de metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa, o situación clínica que requiriera inmunosupresión sistémica. Ante la ausencia de datos, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Pacientes con dietas bajas o controladas en sodio^(21,22):

Nivolumab: cada mL de este medicamento contiene 0,1 mmol (o 2,5 mg) de sodio. Lo que se debe tener en cuenta a la hora de tratar a pacientes con dietas pobres en sodio.

Ipilimumab: Cada mL de este medicamento contiene 0,1 mmol (o 2,30 mg) de sodio. Esto se debe tener en consideración al tratar a pacientes con una dieta controlada de sodio.

Contraindicaciones^(21,22): hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (para ambos fármacos).

Interacciones^(21,22):

- **NIVOLUMAB:**

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano, y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Otras formas de interacción inmunosupresión sistémica: se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmunorrelacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

- **IPILIMUMAB:**

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano que no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos. Se realizó un estudio de interacción en adultos de medicamentos con ipilimumab administrado sólo o en combinación con quimioterapia (dacarbacina o paclitaxel/carboplatino) para evaluar la interacción con las isoenzimas CYP (concretamente CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8, y CYP3A4) en pacientes con melanoma avanzado naïve a cualquier tratamiento. No se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes entre ipilimumab y paclitaxel/carboplatino, dacarbacina o su metabolito, 5-aminoimidazol-4-carboxamida

Otras formas de interacción:

- Corticoesteroides → Se debe evitar el uso de corticoesteroides sistémicos en el nivel basal, antes de comenzar el tratamiento con ipilimumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de ipilimumab. Sin embargo, se pueden utilizar corticoesteroides sistémicos u otros inmunosupresores una vez iniciados el tratamiento con ipilimumab para tratar reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. El uso de corticoesteroides sistémicos después de comenzar el tratamiento con ipilimumab no parece alterar la eficacia de ipilimumab.
- Anticoagulantes → Es conocido que el uso de anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Puesto que la hemorragia gastrointestinal es una reacción adversa de ipilimumab, los pacientes que requieran tratamiento anticoagulante concomitante deberían monitorizarse cuidadosamente.

En caso de sospecha de **reacciones adversas inmunorrelacionadas**, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar esta etiología. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento con corticosteroides. Una vez que se produzca la mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Ipilimumab + nivolumab se deben suspender de forma permanente si se produce cualquier reacción adversa inmunorrelacionada grave, recurrente y ante cualquier reacción adversa inmunorrelacionada que pueda ser potencialmente mortal.

Se han notificado **reacciones graves a la perfusión** en los otros ensayos clínicos de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab. En caso de una reacción a la perfusión grave o que pueda resultar potencialmente mortal, nivolumab, ipilimumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben interrumpir y se debe administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la perfusión pueden recibir nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab con una estrecha vigilancia y uso de premedicación de acuerdo a las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión.

7. ÁREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Para realizar los cálculos del coste de tratamiento se utilizaron los datos de dosis empleadas para nivolumab e ipilimumab en el ensayo clínico CHECKMATE 648. Para pembrolizumab se empleó una dosis fija de 200 mg cada 2 semanas. El coste del tratamiento completo se calculó según la mediana de meses de tratamiento recibido hasta progresión con los datos aportados por los ensayos. Se ha considerado un paciente de 70 kg de peso y 1,7 m de altura (superficie corporal: 1,8 m²). Se ha considerado aprovechamiento completo de los viales.

El precio se ha obtenido a partir del PVL con los descuentos por RD 8/2010 (7,5%) aplicables en cada caso, más el 4% de IVA.

Tabla 16: Comparación de coste del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativas

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab + QT	QT	Pembrolizumab + QT
Precio notificado (PVL+IVA) *	Nivolumab (vial 40mg): 548,34€ Ipilimumab (vial 50 mg): 4.088,50€	Nivolumab (vial 40mg): 548,34€ 5-FU (vial 250 mg): 1,46 € Cisplatino (vial 10 mg): 2,32 €	5-FU (vial 250 mg): 1,46 € Cisplatino (vial 10 mg): 2,32 €	Pembrolizumab (vial 100mg): 3.430,49€ 5-FU (vial 250 mg): 1,46 € Cisplatino (vial 10 mg): 2,32 €
Posología	Nivolumab: 3 mg/kg/2 semanas + Ipilimumab: 1 mg/kg/6 semanas	Nivolumab 240 mg/2 semanas + 5-FU 800 mg/m ² x 5 días + cisplatino 80 mg/m ² /4 semanas	5-FU 800 mg/m ² x 5 días + cisplatino 80 mg/m ² /4 semanas	Pembrolizumab 200 mg+ 5-FU 800 mg/m ² días 1–5 + cisplatino 80 mg/m ² día 1 [6 ciclos máx.] /3 semanas
Coste ciclo (€/ciclo) Peso = 70 kg sc = 1,8 m2	Nivolumab: 2.878,79€ /2 semanas Ipilimumab: 5.723,9 € / 6 semanas	Nivolumab: 3.290,04 € /2 semanas 5-FU: 42,05 €/4 semanas Cisplatino: 33,41 €/4 semanas	5-FU: 42,05 €/4 semanas Cisplatino: 33,41 €/4 semanas	Pembrolizumab: 6.860,98 €/ 3 semanas 5-FU: 42,05 €/3 semanas Cisplatino: 33,41 €/3 semanas
Mediana de meses de supervivencia libre de progresión	4 meses	6,9 meses	3,4 meses	7,5 meses
Coste tratamiento completo	Nivolumab: 24.675,34 € Ipilimumab: 16.354 € Coste total: 41.029,34 €	Nivolumab: 48.645,59€ 5-FU: 310,87 € Cisplatino: 247,00 € Coste total: 49.203,46 €	5-FU: 153,18 € Cisplatino: 121,71 € Coste total: 274,89 €	Pembrolizumab: 73.510,5 € 5-FU: 252,3 € (6 ciclos max) Cisplatino: 200,46 € (6 ciclos max) Coste total: 73.963,26 €
Coste incremental (diferencial) ** respecto a la terapia de referencia	+40.754 €	+48.928,57 €	Referencia	+73.688,37 €

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...).

**Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Se esperaba que la combinación nivolumab+ipilimumab tuviera un coste incremental más elevado. Sin embargo, se ha visto que no es así, debido a la diferencia de medianas de la SLP para PD-L1≥1% de nivolumab + quimioterapia (6,9 meses) y nivolumab+ipilimumab (4 meses), lo que va a suponer una diferencia de coste mayor para la combinación nivolumab + QT. Ipilimumab fue aprobado por la EMA en 2011. Su patente puede estar próxima a expirar, lo que reducirá el coste de la combinación.

Se realiza un análisis de sensibilidad considerando una reducción del precio de 55%, 59,5% y 39,4% para nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab respectivamente, por las posibles ofertas, obteniendo los siguientes costes de tratamiento:

Tabla 17: Comparación de coste del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativas tras haber realizado un análisis de sensibilidad

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab + QT	QT	Pembrolizumab + QT
Precio notificado (PVL+IVA) *	Nivolumab (vial 40mg): 302,16 € Ipilimumab (vial 50 mg): 2.432,65 €	Nivolumab (vial 40mg): 302,16 € 5-FU (vial 250 mg): 1,46 € Cisplatino (vial 10 mg): 2,32 €	5-FU (vial 250 mg): 1,46 € Cisplatino (vial 10 mg): 2,32 €	Pembrolizumab (vial 100mg): 1.352,19 € 5-FU (vial 250 mg): 1,46 € Cisplatino (vial 10 mg): 2,32 €
Posología	Nivolumab: 3 mg/Kg/2 semanas + Ipilimumab: 1 mg/Kg/6 semanas	Nivolumab 240 mg/2 semanas + 5-FU 800 mg/m ² x 5 días + cisplatino 80 mg/m ² /4 semanas	5-FU 800 mg/m ² x 5 días + cisplatino 80 mg/m ² /4 semanas	Pembrolizumab 200 mg+ 5-FU 800 mg/m ² días 1–5 + cisplatino 80 mg/m ² día 1 [6 ciclos máx.] /3 semanas.
Coste ciclo (€/ciclo) Peso = 70 kg sc = 1,8 m2	Nivolumab: 1.586,34€ /2 semanas Ipilimumab: 3.405,71 € / 6 semanas	Nivolumab: 1.812,96 € /2 semanas 5-FU: 42,05 €/4 semanas Cisplatino: 33,41 €/4 semanas	5-FU: 42,05 €/4 semanas Cisplatino: 33,41 €/4 semanas	Pembrolizumab: 2.704,38 €/ 3 semanas 5-FU: 42,05 €/3 semanas Cisplatino: 33,41 €/3 semanas

Mediana de meses de supervivencia libre de progresión	4 meses	6,9 meses	3,4 meses	7,5 meses
Coste tratamiento completo	Nivolumab:13.597,2 € Ipilimumab:9.730,6 € Coste total:23.327,8 €	Nivolumab: 26.805,91€ 5-FU: 310,87 € Cisplatino: 247,00 € Coste total: 27.363,78 €	5-FU: 153,18 € Cisplatino: 121,71 € Coste total: 274,89 €	Pembrolizumab: 28.975,5 € 5-FU: 252,3 € (6 ciclos máx.) Cisplatino: 200,46 € (6 ciclos máx.) Coste total: 29.428,26€
Coste incremental (diferencial) ** respecto a la terapia de referencia	+23.052,91 €	+27.088,89 €	Referencia	+29.153,37 €

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...).

**Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No procede.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Para el cálculo del CEI son preferibles las variables de resultado finales y, por lo tanto, para calcular el coste de eficacia incremental se ha utilizado como variable la mediana de SG en la población con PD-L1 $\geq$ 1% para nivolumab + ipilimumab y nivolumab + quimioterapia y la variable mediana de SG en pacientes con PD-L1 CPS $\geq$ 10 para pembrolizumab + quimioterapia.

Se realizan los cálculos con los datos obtenidos del **análisis de sensibilidad** del apartado 7.1.

Tabla 18: Coste eficacia incremental para nivolumab +ipilimumab frente a QT

Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables continuas. Nivolumab + Ipilimumab frente a QT						
Referencia	VARIABLE evaluada	Eficacia de A (mediana SG nivo+ipi)	Eficacia de B (mediana SG QT)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI (IC95%)
CHECKMATE-648	SG en PD-L1 $\geq$ 1%	13,7 meses	9,1 meses	4,6 meses (0,38 años)	23.052,91 €	60.665,56 €/AVG

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y los de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Tabla 19: Coste eficacia incremental para nivolumab+QT frente a QT

Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables continuas. Nivolumab + QT frente a QT						
Referencia	VARIABLE evaluada	Eficacia de A (mediana SG nivo+QT)	Eficacia de B (mediana SG QT)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI (IC95%)
CHECKMATE-648	SG en PD-L1 $\geq$ 1%	15,4 meses	9,1 meses	6,3 meses (0,53 años)	27.088,89 €	51.111,11 €/AVG

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y los de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Tabla 20: Coste eficacia incremental para pembrolizumab+QT frente a QT

Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables continuas. Pembrolizumab + QT vs QT						
Referencia	VARIABLE evaluada	Eficacia de A (mediana SG pembro+QT)	Eficacia de B (mediana SG QT)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI (IC95%)
KEYNOTE-590	SG en PD-L1CPS $\geq$ 10	13,9 meses	8,8 meses	5,1 meses (0,43 años)	29.153,37 €	67.798,53 €/AVG

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Según los datos del estudio Checkmate-648, y el coste incremental del tratamiento nivolumab+ipilimumab respecto a quimioterapia del análisis de sensibilidad, el coste eficacia incremental estimado es de 60.665,56 € por cada año de vida ganado, y el coste eficacia incremental estimado del tratamiento nivolumab+QT respecto a QT, por cada año de vida ganado, es de 51.111 €.

Según los datos del estudio Keynote-590, y el coste incremental del tratamiento pembrolizumab+ QT, respecto a quimioterapia considerando los cálculos del análisis de sensibilidad, por cada año de vida ganado, el coste incremental estimado es de 67.799 €.

El coste eficacia incremental de la combinación de pembrolizumab+ QT es superior al de nivolumab+ipilimumab y al de nivolumab+QT. Sin embargo, se deben tener en cuenta las limitaciones de las comparaciones de estas estimaciones del coste eficacia incremental entre ellos ya que provienen de diferentes ensayos.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), España cuenta con una población aproximada de 47.326.687 habitantes, datos actualizados en julio de 2021⁽³⁴⁾.

Según el documento de la SEOM "cifras del cáncer 2021", 2.249 casos diagnosticados de CE eran esperables en España para 2022. Aproximadamente, el 60% de los pacientes diagnosticados presentan CCEE (1.350). Aproximadamente el 35% son diagnosticados en estadios avanzados o con enfermedad metastásica (472). Del 65% restante, un 72% de los pacientes van a recaer (632)⁽⁶⁾.

Se estima que serían candidatos a recibir tratamiento 1.104 pacientes con CCEE avanzado-metastático teniendo en cuenta a los pacientes diagnosticados en estadios avanzado-metastático y los que van a recaer. Además, según la población estudiada en el ensayo Checkmate-648, la población de pacientes con CCEE que van a tener un PD-L1≥1% va a ser el 50% ⁽²³⁾. Por lo que se estima que serían candidatos a recibir tratamiento 552 pacientes con CCEE avanzado-metastático con expresión de PD-L1≥1%.

Si nuestro ámbito hospitalario medio tiene una población de 300.000 habitantes, extrapolando se estiman 3-4 nuevos casos de CCEE avanzado-metastático en un año.

Se realizan los cálculos con los datos obtenidos del análisis de sensibilidad del apartado 7.1.

Tabla 21: Estimación del número de pacientes anuales candidatos al tratamiento en un hospital, impacto presupuestario anual estimado y unidades de eficacia anual.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual. Análisis de sensibilidad con descuentos				
N.º anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales (Años de vida ganados)
3-4	23.052,91 €	0,38 años	69.158,73-92.211,64 €	1,14-1,52 AVG

Se estima que durante un año serán tratados en un hospital con una población de referencia de 300.000 habitantes un total de 3-4 pacientes con la combinación de fármacos. El coste anual adicional para el hospital será de 69.158,73-92.211,64 €, aplicando el análisis de sensibilidad. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 1,14-1,52 AVG (años de vida ganados).

7.4 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico y estatal

Siguiendo la estimación realizada en el apartado 7.3 a nivel de un hospital, se considera una población candidata a recibir de 99 casos anuales en Andalucía.

Se realizan los cálculos con los datos obtenidos del análisis de sensibilidad del apartado 7.1.

Tabla 22. Estimación del número de pacientes anuales candidatos al tratamiento en Andalucía, impacto presupuestario anual estimado y unidades de eficacia anual

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual. Análisis de sensibilidad con descuentos				
N.º anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales (Años de vida ganados)
99	23.052,91 €	0,38 años	2.282.238,1 €	37,62 AVG

A nivel estatal, durante un año serán tratados un total de 552 pacientes con el nuevo fármaco.

Tabla 23. Estimación del número de pacientes anuales candidatos al tratamiento a nivel nacional, impacto presupuestario anual estimado y unidades de eficacia anual

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel nacional, coste estimado anual y unidades de eficacia anual. Análisis de sensibilidad con descuentos				
N.º anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales (Años de vida ganados)
552	23.052,91 €	0,38 años	12.725.206,32 €	209,76 AVG

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Todos los esquemas valorados requieren administración en hospital de día. Los esquemas que contienen 5-FU y cisplatino son altamente emetógenos y requieren premedicación, lo cual no sucede con nivolumab más ipilimumab.

Pueden asimismo producir reacciones de infusión en los pacientes, por este motivo es preciso realizar un estricto seguimiento y una adecuada premedicación.

Requieren conservación en nevera (entre 2°C y 8°C).

La preparación de la perfusión se debe realizar en una campana de flujo laminar empleando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos, garantizando una manipulación estéril^(21,22).

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No relevante

9. ÁREA DE CONCLUSIONES.

El informe abreviado, publicado conjuntamente con este documento, presenta las conclusiones y el resumen de todos los apartados incluidos en este informe.

Nivolumab en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastático con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (EMA 2022).

Otras opciones terapéuticas aprobadas o utilizadas en esta indicación

- QT con platino + fluoropirimidinas (estándar)
- Pembrolizumab+QT (financiado)
- Nivolumab+QT (financiado)

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con cáncer de esófago avanzado o metastático se utiliza habitualmente la quimioterapia paliativa. En el CCEE, la combinación de fluoropirimidina (ya sea 5-FU o capecitabina) y cisplatino u oxaliplatino son los regímenes recomendados preferentemente en primera línea. A menudo se prefiere el uso de oxaliplatino, en lugar de cisplatino, debido a su menor toxicidad.

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia también fue aprobado por la EMA para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastático cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS ≥ 10 . Por otra parte, cuando se autorizó la indicación de nivolumab + ipilimumab que se analiza en este informe, se aprobó nivolumab junto a quimioterapia, combinación analizada en el mismo ensayo pivotal.

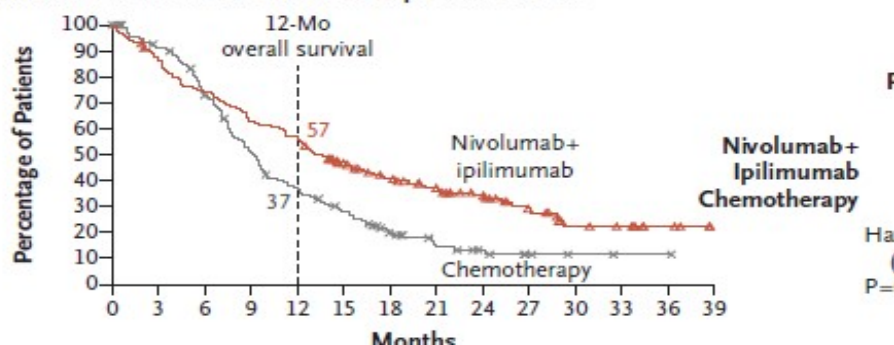
Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor PD-1. Por su parte, ipilimumab es otro anticuerpo monoclonal que inhibe el punto de control inmunológico CTLA-4. Ambos contribuyen a revertir la inhibición del sistema inmune para que este ataque a las células tumorales.

EFICACIA

Variable de mayor relevancia clínica

De acuerdo con el ensayo pivotal abierto, de fase III, CHECKMATE-648, el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab muestra una mejora estadísticamente significativa de la **SG** en comparación con la quimioterapia (5-FU más cisplatino) en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$, con un HR 0,64 (IC95%: 0,46-0,9); y unas medianas de SG de 13,7 vs. 9,1 meses, respectivamente, con 4,6 meses de diferencia, que podrían representar un beneficio aceptable, siendo probablemente inferior en pacientes con peor pronóstico y aumentando hacia la derecha de la gráfica de las curvas de supervivencia. La SG en la subpoblación PD-L1 $\geq 1\%$ fue variable co-primaria, junto a la SLP en la subpoblación PD-L1 $\geq 1\%$, evaluada por un comité independiente cegado.

Overall Survival in Patients with Tumor-Cell PD-L1 Expression of $\geq 1\%$



SG en pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (curvas Kaplan-Meier), N Engl J Med. 2022;386(5):449-62.

Otras variables importantes

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a la **SLP**.

Para la evaluación de la **calidad de vida** se emplean los cuestionarios EQ-5D-3L, FACT-E, y FACT-G. La calidad de vida relacionada con la salud se mantiene durante el período de tratamiento en los regímenes basados en nivolumab, y los pacientes que reciben nivolumab+ipilimumab informan más sobre las molestias percibidas por los eventos secundarios del tratamiento que los pacientes que reciben un tratamiento basado en quimioterapia. Sin embargo, teniendo en cuenta el diseño abierto del estudio y el carácter exploratorio de este criterio de valoración, no se pueden extraer conclusiones sólidas al respecto.

Eficacia comparada frente a otras opciones terapéuticas

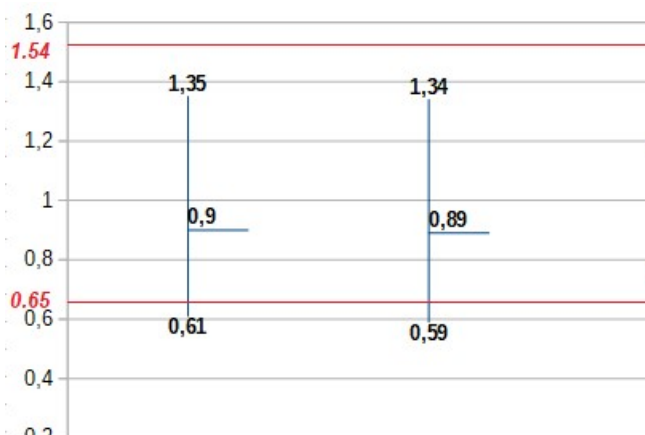
Aunque no era objetivo del estudio pivotal, se han proporcionado datos comparativos del grupo de

nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab+QT (que también demostró superioridad sobre la administración de solo QT). No se observan diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab+ipilimumab y nivolumab +QT en cuanto a la SG (HR: 1,04; IC 95%: 0,86-1,26).

El tratamiento con pembrolizumab+QT también demuestra mejor SG que la QT sola en el estudio KEYNOTE-590.

No se dispone de comparaciones directas de las distintas opciones de inmunoterapia, aunque se dispone de ensayos con QT como comparador común, lo que permite realizar una comparación indirecta ajustada de elaboración propia (ver gráfica).

Considerando los márgenes de equivalencia para el HR en SG de 0,65 y su inverso 1,54, se observa que los IC95% son amplios, con baja precisión. Como limitación, nivolumab se ve favorecido ya que el comparador utilizado, QT basada en 5-FU + cisplatino, se administra a las mismas dosis, pero cada 4 semanas, mientras que en el ensayo de pembrolizumab, la QT se pautó cada 3 semanas.



Eficacia en subpoblaciones

En pacientes con mal pronóstico a corto plazo, el cruce de las curvas de SG muestra que nivolumab+ipilimumab tendría un resultado peor que la QT. Nivolumab añadido a QT no presenta cruzamiento de las curvas de SG, aunque tampoco aporta beneficio en pacientes con supervivencia baja a corto plazo, a diferencia de pembrolizumab añadido a QT, cuya curva de SG se separa desde el primer momento de la de QT. Según un modelo de regresión logística aportado en el EPAR, los factores asociados a mortalidad temprana en el tratamiento con nivolumab+ipilimumab son la presencia de metástasis hepáticas, bajo peso corporal (<60 kg) y nunca haber consumo de alcohol o consumo desconocido. No se establece la forma concreta de seleccionar a los pacientes según las diferentes combinaciones de esos 3 factores. Los marcadores de mortalidad temprana detectados en este análisis multivariante no son aplicables a la combinación de nivolumab+QT.

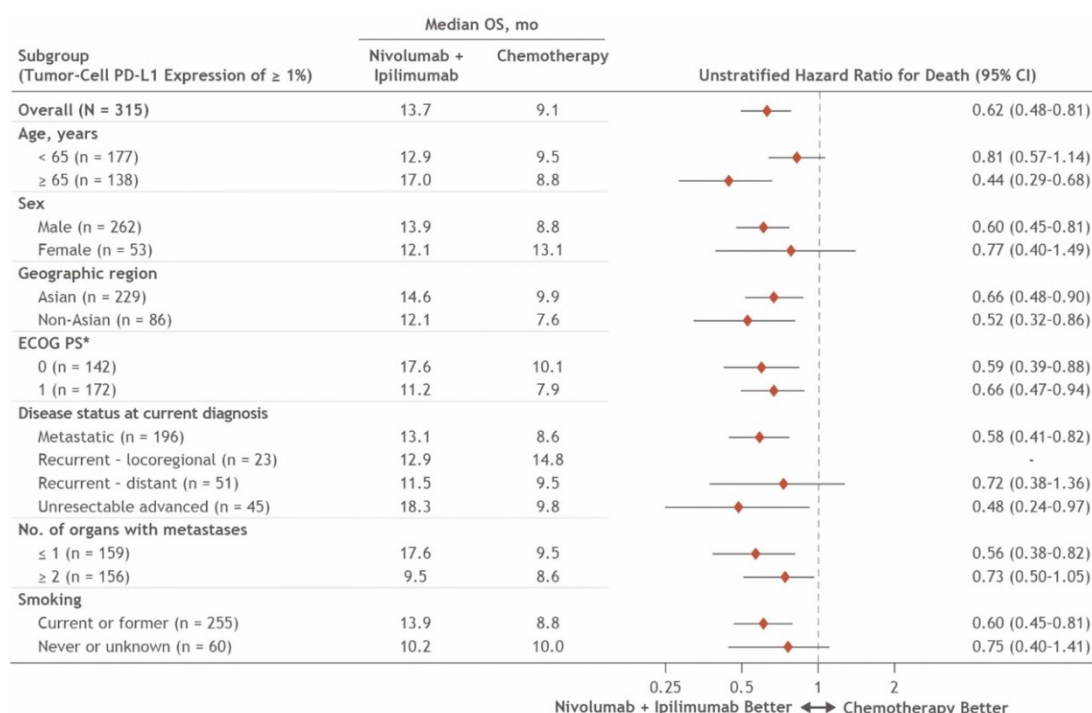
No existe evidencia sobre la eficacia en pacientes con PS (ECOG) de 2 o superior.

En la subpoblación con PD-L1 <1 no se demostró la eficacia en términos de SG y está excluida en la indicación (HR 0,96; IC95%: 0,74-1,25). La interacción fue $p=0,0276$, lo que es compatible con la menor eficacia observada.

Población analizada en el estudio CHECKMATE-648

- CCEE avanzado irreseccable, recurrente o metastático, 1ª línea
- PD-L1 ≥ 1
- PS (ECOG) 0-1
- No pretratados con inmunoterapia

El resto de subgrupos pre-especificados no presenta interacciones y, por tanto, los resultados son consistentes con el global de la población analizada, salvo una posible diferencia en los subgrupos según la edad (<65 años o ≥ 65 años $p=0,0294$), favorable al subgrupo de pacientes mayores de 65 años.



Análisis de SG por subgrupos en la población de PD-L1 $\geq 1\%$ (curvas Kaplan-Meier), N Engl J Med. 2022;386(5):449-62.

SEGURIDAD

En los pacientes tratados con nivolumab + ipilimumab se notifican menos eventos adversos de grado 3-4 (59,6%) que con nivolumab + QT (69,7%). Se observa una alta incidencia de interrupciones del tratamiento debidas a eventos adversos relacionados con el fármaco de grado 3-4 (12,7%) en comparación con nivolumab + QT (9,4%). Con la combinación de nivolumab + ipilimumab se notifican con frecuencia mayor porcentaje de eventos inmunomediados, especialmente a nivel endocrino, hepático, pulmonar y cutáneo. En general, la combinación de nivolumab e ipilimumab en este entorno presenta una toxicidad superior a la quimioterapia sola y con un perfil algo diferente al de nivolumab+QT (más efectos inmunomediados, pero sin los propios de la quimioterapia). Debe prestarse especial atención a los efectos inmunomediados y a su seguimiento clínico establecido.

ADECUACIÓN

Todos los esquemas valorados requieren administración en el hospital de día. Los esquemas que contienen 5-FU y cisplatino son altamente emetógenos y requieren premedicación, lo cual no sucede con nivolumab más ipilimumab.

BENEFICIO CLÍNICO /INCERTIDUMBRE

El beneficio en SG en la subpoblación PD-L1 $\geq 1\%$ es de 4,6 meses sobre la QT habitual.

El beneficio clínico se considera relevante y la evidencia que lo sostiene presenta una incertidumbre baja.

En cuanto a la comparación entre nivolumab+ipilimumab, y nivolumab o pembrolizumab combinados con quimioterapia, el perfil de seguridad y manejo es distinto, y no existe evidencia de que uno sea superior a otro en eficacia. Debido a las incertidumbres de la comparación indirecta y al distinto perfil de seguridad en el caso de nivolumab+ipilimumab, no se cumplen los criterios exigidos por la Guía ATE para ser considerados alternativas terapéuticas equivalentes. Tampoco es posible asumir un beneficio clínico superior para una u otra combinación. En cambio, nivolumab y pembrolizumab, ambos combinados con quimioterapia, sí podrían considerarse alternativas terapéuticas equivalentes. Una comparación indirecta

ajustada en pacientes con PD-L1 $\geq$ 10% no muestra diferencias estadísticamente significativas, y la probabilidad de un resultado superior de forma relevante de uno de ellos sobre el otro es muy reducida.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

Costes

Los costes de tratamiento estimados, pendientes de la previsible reducción de precio por la nueva indicación, son:

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab + QT	QT	
Mediana de meses de tratamiento recibido hasta progresión	4 meses	6,9 meses	3,4 meses	
Coste tratamiento completo	Nivolumab: 24.675,34 € Ipilimumab: 16.354 € Coste total: 41.029,34 €	Nivolumab: 48.645,59 € 5-FU: 310,87 € Cisplatino: 247,00 € Coste total: 49.203,46 €	5-FU: 153,18 € Cisplatino: 121,71 € Coste total: 274,89 €	Pe 5-F Cis C
Coste incremental (diferencial) **				

La combinación de nivolumab+ipilimumab presenta coste total de tratamiento inferior a nivolumab+QT. Esto es debido a la menor dosis y menor duración del tratamiento, ya que el uso de la QT prolonga la mediana de SLP. La comparación del coste del tratamiento entre pembrolizumab y nivolumab no es fiable, ya que deriva de medianas de SLP obtenidas en ensayos distintos. Por tanto, incluiría una comparación indirecta no ajustada.

Coste eficacia incremental (estimación preliminar)

Para la estimación del coste eficacia incremental se ha tomado la diferencia de medianas de SG obtenida del ensayo Checkmate-648, de 4,6 meses (0,38 años). El coste incremental estimado para nivolumab+ipilimumab comparado con quimioterapia es de 60.665,56€/año de vida ganado.

Impacto presupuestario (estimación preliminar)

A nivel de toda España, se estima que durante un año serían tratados un total de 552 pacientes con el nuevo fármaco, con un coste anual adicional de 12,7 M€ según el análisis de sensibilidad realizado. En Andalucía, el impacto presupuestario anual sería de 2.28 M€ y en un hospital medio de 500 camas (población de referencia de 300.000 habitantes), el impacto presupuestario se estima entre 69.158-92.211€ para tratar a 3-4 pacientes anuales.

Cada nueva indicación financiada de estos fármacos supone una discreta reducción de precio y esto impacta en las demás indicaciones, por lo que el impacto económico real puede ser más reducido. Por otra parte, en las diversas indicaciones, la introducción de varias opciones de inmunoterapia de similar beneficio clínico podría facilitar la competencia y reducir precios de adquisición a nivel local por ofertas, pero esto no parece que se esté produciendo.

9.2 Decisión

A fecha de revisión final de este informe, la combinación nivolumab + ipilimumab no está financiada en el Sistema Nacional de Salud para la indicación evaluada. En caso de que finalmente se financie, el posicionamiento recomendado es el siguiente:

- Se observa un pobre resultado de las combinaciones con nivolumab en pacientes con mal pronóstico. Afectaría aprox. a 1/4 de pacientes que fallecen antes de los 5-6 meses. Un análisis de regresión logística multivariante (EPAR) encontró 3 factores relacionados con mortalidad temprana asociada a

nivolumab+ipilimumab (metástasis hepáticas, consumo de alcohol “nunca” y peso<60 Kg), pero no se estableció cómo aplicarlos a la práctica. Pueden ser necesarias soluciones intermedias si no hay investigación adicional. Estos factores no sirven para predecir el resultado con nivolumab+QT. En los pacientes con 2 o 3 factores, se puede usar nivolumab en combinación con QT.

- Existe cierta incertidumbre en cuanto al beneficio en aquellos pacientes en los que se ha usado la combinación en adyuvancia (se podría valorar individualmente el posible beneficio en pacientes que hayan permanecido un largo periodo de tiempo libres de enfermedad tras haberla recibido).
- La histología podría determinar la elección del tratamiento: en caso de adenocarcinoma, la combinación evaluada es pembrolizumab + QT, y en el caso de la histología escamosa, serían opciones nivolumab+QT o pembrolizumab + QT, según eficiencia.
- Distinto perfil de seguridad y manejo de nivolumab+ipilimumab frente a inmunoterapia+QT. Puede condicionar la selección en algunos pacientes, en otros serán alternativas a un nivel similar y se podrán seleccionar según la eficiencia.

9.3 Condiciones de uso

Los esquemas que contengan nivolumab se consideran una opción adecuada para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago avanzado irresecable, en recaída o metastático que presenten las siguientes características:

1. Expresión de PD-L1 $\geq$ 1% (por indicación aprobada)
2. PS(ECOG) 0-1
3. Que no presenten factores de mortalidad temprana (en el caso de nivolumab+ipilimumab). Los factores de riesgo aplicables son: bajo peso (<60 Kg, lo presentan un 30% de pacientes en el estudio pivotal), metástasis hepáticas (28%), y nunca haber consumido alcohol (20%). Puede ser razonable preferir una combinación con QT si se presentan 2 de los 3 factores de riesgo.
4. No haber recibido tratamiento previo con inmunoterapia (criterio exclusión del ensayo). Se podría valorar individualmente el posible beneficio en pacientes que hayan permanecido un largo periodo de tiempo libres de enfermedad tras haberla recibido. A título orientativo, se podría considerar este caso cuando se ha recibido la adyuvancia durante un año y luego se ha permanecido un periodo adicional superior a 12 meses libre de enfermedad (total 24 meses de SLE; aproximadamente la mitad de los pacientes consiguen ese resultado en el estudio Checkmate-577 de nivolumab en adyuvancia).

La selección entre nivolumab+ipilimumab o inmunoterapia (nivolumab/pembrolizumab, este último medicamento en PD-L1 CPS $\geq$ 10) + QT puede estar condicionada en algunos pacientes por su diferente perfil de seguridad, comorbilidades y manejo. Para el resto, que puedan recibirlos con similar beneficio/riesgo esperado, los aspectos económicos deben ser considerados de forma relevante en la decisión.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E PLF (GENESIS-S. Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. 2017;
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer 10) +, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29313949.
3. Estadísticas importantes sobre el cáncer de esófago [Internet]. [citado 2022 Mar 29]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-esofago/acerca/estadisticas-clave.html>
4. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de esófago [Internet]. 2019. [citado 2022 marzo]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/esofago>
5. Martin-Richard M, Díaz Beveridge R, Arrazubi V, Alsina M, Galan Guzmán M, Custodio AB, et al. SEOM Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2016). Clin Transl Oncol. 2016;18(12):1179–86.
6. Sociedad Española de Oncología Médica. Cifras del cáncer en España 2020. 36 p. [citado 2022 marzo]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
7. Coleman HG et al. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. Gastroenterology. 2017;154(2):390–405.
8. Aaron P. T. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? Cancer Epidemiol [Internet]. 2016;41:88–95. doi: 10.1016/j.canep.2016.01.013. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26851752.
9. Guía clínica de Cáncer de esófago [Internet]. [cited 2022 Mar 29]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/cancer-esofago/?arbol=1>
10. Epidemiology and risk factors for esophageal cancer - UpToDate [Internet]. [citado 2024 diciembre 18]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-esophageal-cancer>
11. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. Editorial: 7th edition of the AJCC cancer staging manual: Esophagus and esophagogastric junction. Ann Surg Oncol [Internet]. 2010 jul 6 [citado 2022 Mar 30];17(7):1721–4. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-010-1024-1>
12. Cáncer de esófago - Trastornos gastrointestinales - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [cited 2022 Mar 29]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-gastrointestinales/tumores-del-aparato-digestivo/cáncer-de-esófago>
13. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, Version 2.2019. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2019;17(7):855–83.
14. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo ®) en carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastático irresecable tras una quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidina y platino. 2021;1–23. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
15. 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 Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2016 Sep [citado 2022 Mar 29];27(suppl 5):v50–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664261>
16. McMillian N, Lenora Pluchino MA, Ajani JA, D TA, Chair V, Bentrem DJ, et al. NCCN Guidelines Version 2.2023 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Continue NCCN. 2023 [citado 2023]; Disponible en: <https://www.nccn.org/home/>

17. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): Final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):305–14.
18. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [citado 2022 Mar 29];26(9):1435–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349393/>
19. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, 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*. 398(10302):759–71.
20. ¿Qué es Keytruda y para qué se utiliza? [Internet]. [citado 2022 Mar 29]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
21. Ficha técnica YERVOY 5 mg/mL concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 2022 Mar 3]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html
22. Ficha técnica OPDIVO 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 2022 Mar 3]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html
23. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;386(5):449–62.
24. EPAR Opdivo Yervoy EMA/CHMP/69609/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>
25. Supplementary Appendix. Supplement to: Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamouscell carcinoma. *N Engl J Med* 2022;386:449-62. DOI: 10.1056/NEJMoa2111380
26. European Medicines Agency. Multiplicity issues in clinical trials - Scientific guideline. 2016 [citado 2022 Abr 18]; Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/multiplicity-issues-clinical-trials-scientific-guideline>
27. Takahashi Y, Sunakawa Y, Inoue E, Kawabata R, Ishiguro A, Kito Y, et al. Real-world effectiveness of nivolumab in advanced gastric cancer: the DELIVER trial (JACCRO GC-08). *Gastric Cancer*. 2022;25(1):235-44. doi: 10.1007/s10120-021-01237-x
28. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-31. doi: 10.1056/NEJMoa1910231.
29. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10272):375-86. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8.
30. Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes [Assessment and positioning of drugs as equivalent therapeutic alternatives]. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(2):85-90. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.033.
31. Shakespeare TP, GebSKI VJ, Veness MJ, Simes J. Improving the interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. *Lancet* 2001;357:1349-53
32. Luo H, Lu J, Bai Y, Mao T, Wang J, Fan Q, et al; ESCORT-1st Investigators. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(10):916-25. doi: 10.1001/jama.2021.12836.

33. 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(suppl 5):v50-v57. doi: 10.1093/annonc/mdw329. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31647-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31647-3/fulltext)
34. Instituto Nacional de Estadística. Crecimiento interanual de la población de España por semestres (porcentaje). [internet]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710984

11. ANEXOS

APARTADO 5.2.b.A. Validez interna.

Tabla 5.2.b.1 Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Ítem	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: "Study CA209648, a Phase 3, open-label, randomized trial".	Estudio abierto.	Alto riesgo.
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita: "Blinded independent central review (BICR) assessments will be utilized in this study for determination for SG, PFS and ORR endpoints"	La SG fue medida por un Comité independiente. La SLP y TRO fueron medidas por un Comité Independiente y por los propios investigadores.	Bajo riesgo para la variable principal SG. Bajo/poco claro riesgo para variables SLP y TRO.
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Cita: poner tabla de pérdidas y pacientes analizados para cada variable.	Se especifican todas las pérdidas para cada grupo y cada variable.	Bajo riesgo.
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Se describen resultados para todas las variables descritas en el método del ensayo (en el apéndice de la publicación).	Se describen los resultados de todas las variables descritas en "Métodos".	Bajo riesgo.
Otros sesgos			
Omisión resultados de un subgrupo	Cita: "la región el Resto de Asia se excluyó de todos los análisis estratificados debido al pequeño tamaño de la muestra"	Se excluyeron los resultados del grupo del Resto de Asia sin ninguna justificación	Alto riesgo

APARTADO 5.2.b.B Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El comparador se considera adecuado ya que es uno de los regímenes recomendados en las directrices actuales para el tratamiento de pacientes con carcinoma de histología escamosa de esófago avanzado, irresecable o metastático. En la guía de la NCCN, una combinación de fluoropirimidina (ya sea 5-FU o capecitabina) y cisplatino u oxaliplatino son los regímenes recomendados preferidos. También se prefiere el uso de oxaliplatino en lugar de cisplatino debido a su menor toxicidad.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Una de las variables co-primarias, la SG, es una variable final y clínicamente relevante.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Los criterios de valoración primarios dobles del estudio fueron la SG y la SLP (evaluadas por BICR según los criterios RECIST 1.1) en pacientes con PD-L1≥1%. Los criterios de valoración secundarios fueron la SG y la SLP en todos los sujetos aleatorizados y la TRO (tanto en el PD-L1≥1% como en la población general, mediante BICR). La elección de los criterios de valoración primarios y secundarios se considera adecuada. El error tipo I (0,05) se repartió entre las variables co-primarias (SG y SLP en los participantes con células tumorales PD-L1) y las variables secundarias (SG y SLP en la población global); error tipo I de 0,025 y 0,025 respectivamente. Los criterios de valoración secundarios (SG y SLP en la población global en ambas comparaciones) se probaron sólo si los correspondientes criterios de valoración primarios eran

		significativos
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	En general, los criterios de inclusión y exclusión se consideran aceptables. Se incluyeron en el estudio pacientes con una enfermedad avanzada de histología escamocelular, que no habían recibido tratamiento y tenían un buen estado funcional (ECOG 0 o 1). Los pacientes con metástasis cerebrales sólo pudieron participar en el estudio si estaban asintomáticos y no requerían tratamiento. Esta población puede considerarse representativa de una población de pacientes para la que la quimioterapia se considera el estándar de atención.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	El análisis de subgrupos nos orienta a tener una mayor aplicabilidad de la combinación en los pacientes con niveles de PD-L1 $\geq 1\%$. A pesar de que el subgrupo <65 años, se observó desplazamiento hacia el brazo de QT sola, no se consideró fiable al no existir plausibilidad biológica, no siendo consistente el beneficio en SG.

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

–Nombre y apellidos: Ana Infante Camarero

–Institución en la que trabaja: Hospital Universitario de Burgos

–Institución que le vincula al informe. GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

☐ SI

☒ NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

☐ SI

☒ NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA 18/04/2022

FIRMA Ana Infante Camarero

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: Marta Ubeira Iglesias

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Ana Infante Camarero (autora)	Apartado 3.3: "Características comparadas con otras alternativas similares". Consideramos que sería adecuado incluir la combinación de pembrolizumab + quimioterapia en el apartado de características comparadas con otras alternativas similares. La combinación de pembrolizumab + QT (KN-590) es una alternativa para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago avanzado. En este mismo documento, se considera esta combinación como una alternativa en el apartado de "Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias" y "Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)". Propuesta alternativa: se sugiere actualizar la tabla 4 dentro del apartado "Características comparadas con otras alternativas similares" incluyendo los datos correspondientes a la combinación de pembrolizumab+ QT (KN-590).	Hemos añadido la combinación pembrolizumab+ QT, ya que actualmente se considera una alternativa
Ana Infante Camarero (autora)	Apartado C3: "Alternativas terapéuticas equivalentes". Más allá de lo adecuado de la metodología utilizada para determinar si dos alternativas pueden ser o no equivalentes, el HR y el intervalo de confianza que resulta de la comparación indirecta entre pembrolizumab+ QT y nivolumab + QT se encuentra fuera del intervalo de equivalencia establecido. Adicionalmente las curvas de KM son suficientemente diferentes en su forma para poder derivar visualmente que no son equivalentes (para la combinación de nivolumab + QT su efecto tarda en aparecer aproximadamente 6 meses, mientras que para la combinación de pembrolizumab + QT la separación de las curvas se aprecia desde el inicio). Por ello consideramos que no podrían considerarse ATEs. Propuesta alternativa: sugerimos eliminar la referencia a que pembrolizumab + QT nivolumab + QT sean consideradas alternativas terapéuticas equivalentes.	Pembrolizumab+QT vs Nivolumab+QT y Pembrolizumab+QT vs Nivolumab+Ipilimumab, hay que tener en cuenta lo siguiente: 1. A pesar de que la mayor parte del IC95% se encuentra dentro del intervalo de equivalencia (que se podría corresponder con una diferencia probablemente irrelevante), se trata de la variable SG, en la que la incertidumbre admisible debe ser exigua. 2. El brazo nivolumab + ipilimumab se ve favorecido ya que el comparador utilizado, QT basada en 5-FU 800 mg/m² x 5 días + cisplatino 80 mg/m² se administra cada 4 semanas en comparación con la QT con la que se compara pembrolizumab (5-FU 800 mg/m² días 1-5 + cisplatino 80 mg/m² día 1 cada 3 semanas) Se utilizó la calculadora de Shakespeare para conocer el porcentaje de IC95% que se encuentra fuera del intervalo de equivalencia: Pembrolizumab+QT vs Nivolumab+QT: 6,66% y Pembrolizumab+QT vs Nivolumab+Ipilimumab: 5,42% Pese a las limitaciones citadas, lo cierto es que no puede asumirse una diferencia relevante entre pembrolizumab y nivolumab cuando ambos se comparan con quimioterapia, por lo que podrían considerarse ATE. Considerando márgenes de equivalencia para el HR en SG de 0,65 y su inverso 1,54, se observa que los IC95% son amplios, con baja precisión. En el texto se cita "Por otra parte, hay que tener en cuenta que las muertes tempranas con nivolumab+ipilimumab o ausencia de beneficio con nivolumab+quimioterapia en los primeros meses (ver figura 10), no se dan con pembrolizumab (figura 20)", refiriéndose a las curvas de KM.
Ana Infante Camarero (autora)	<u>Motivo de la alegación:</u> Se concluye la equivalencia terapéutica entre nivolumab y pembrolizumab basándose en preceptos erróneos, puesto que se comparan dos estudios, cuyas poblaciones totales no son comparables ni por localización tumoral, ni por histología, ni por técnica de determinación de PD-L1: la indicación aprobada de nivolumab en este contexto es en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥1%. La indicación aprobada de pembrolizumab es en pacientes con carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER2 negativo con expresión de PD-L1 con una CPS≥10. Por un lado, el presente informe se refiere a la indicación de tratamiento de primera línea exclusivamente del carcinoma de células	Ya se ha explicado en el apartado 5.3.b.2 que existen algunas limitaciones que podrían producir sesgo en nuestra comparación indirecta: -Se consideró QT como un mismo comparador, no siendo exactamente la misma en todos los ensayos. - El porcentaje de pacientes asiáticos fue de 54% y 71% para los ensayos KEYNOTE-590 y CHECKMATE-648, respectivamente, no siendo porcentajes comparables en uno y otro ensayo. - En el subgrupo con PD-L1 CPS≥10, el grupo control parece responder mejor en el estudio KEYNOTE-590 (mediana SG 8,8 meses) que en el CHECKMATE-648 (mediana SG 11,6 meses). Sin embargo, en la población global, el grupo control presenta una mediana de SG de 10,7 meses en el ensayo KEYNOTE-590

	escamosas de esófago, y éste es diferente del adenocarcinoma de esófago y del adenocarcinoma de la unión gastroesofágica. Las guías de manejo clínico de cáncer de esófago de ESMO establecen la separación en el manejo y las recomendaciones de las dos principales histologías (escamosa y adenocarcinoma), remarcando que la diferenciación entre histologías es de relevancia pronóstica y terapéutica, y que los estudios clínicos deberían evaluar e incluir esas histologías de forma independiente Por otro lado, la evaluación de la expresión de PD-L1 en ambos estudios se realiza mediante métodos de puntuación diferentes, por porcentaje de expresión en células tumorales y por <i>combined positive score</i> (CPS) en los que se tienen en cuenta las tinciones en diferentes células, por lo que no son métodos equivalentes y no existe una correlación entre un punto de corte de CPS y un % de células tumorales que expresan PD-L1. Además, recientemente, en un meta-análisis se ha demostrado que el mejor método de puntuación en la población de carcinoma epidermoide es el % de expresión de PD-L1 en células tumorales. Metodológicamente, la comparación indirecta se realiza en base a los resultados en PD-L1 CPS$\geq$10, que no es la población para la que se han aprobado las combinaciones de nivolumab+ipilimumab y nivolumab+QT (PD-L1 en células tumorales$\geq$1%), y que es objeto de este informe, por lo que no pueden extrapolarse los resultados de la comparación indirecta a la valoración de las indicaciones de nivolumab. Además, en el apartado 5.3.b se establece el intervalo de equivalencia en $\pm\Delta$: 0,65-1,54, y en el apartado 5.2.b C.3 P+QT vs N+QT y P+QT vs N+I sobrepasan ese intervalo, aunque sea en un 6,66% y 5,42% respectivamente, no puede concluirse que la diferencia no sea relevante "Pese a las limitaciones citadas, lo cierto es que no puede asumirse una diferencia relevante entre pembrolizumab y nivolumab cuando ambos se comparan con quimioterapia, por lo que podrían considerarse ATE. Frente a nivolumab+ipilimumab, el perfil de seguridad es diferente, y no podrían considerarse ATE". Propuesta alternativa: Se propone eliminar la conclusión de alternativa terapéutica equivalente de nivolumab frente a pembrolizumab, la percepción de "perfil de pacientes similar" en este entorno y, en los apartados en los que se desee describir los resultados de pembrolizumab, especificar la limitación en cuanto a comparación de resultados debido a la distinta localización tumoral, histología y método de evaluación de la expresión de PD-L1 entre ambas alternativas.	vs mediana de SG de 9,8 meses en el ensayo CHECKMATE-648. Por lo tanto, pensamos que este último perfil de pacientes (población global) es lo suficientemente similar como para poder ser susceptible de comparación. - En relación a la histología, en el estudio KEYNOTE-590, un 73% (n=274) de los pacientes presentaban carcinoma de esófago de células escamosas y un 27% adenocarcinoma; en el ensayo CHECKMATE-648, por el contrario, el 100% presentaba carcinoma de células escamosas. Los datos que se han utilizado para hacer las comparaciones indirectas, son datos de pacientes con la misma localización del tumor, pacientes con CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS DE ESOFAGO. No se han tenido en cuenta la histología adenocarcinoma que es la que sí que hace distinción en función de si es adenocarcinoma de esófago o de la unión gastroesofágica. Véase tablas número 11 y 12, hacen referencia a datos de carcinoma de células escamosas de esófago. Se ha utilizado como variable la SG en PD-L1 CPS $\geq$ 10 ya que es la variable estudiada en Pembrolizumab + QT y también porque CPS es un biomarcador que evalúa la expresión de PD-L1 y un CPS$\geq$ 10, como es en este caso, implica que el PD-L1 sea positivo, $\geq$1 como en nivolumab+QT y nivolumab+ipilimumab. Por lo tanto, es una variable común que nos sirve para evaluar sin son alternativas entre ellos, a pesar de que se debería interpretar con cautela y ser causa de sesgo. Aun así, también se han elaborado las comparaciones indirectas utilizando como variable la SG en la población global. Dichas limitaciones se explican en el informe.
Ana Infante Camarero (autora)	Motivo de la alegación: En todo el apartado 7. ÁREA ECONÓMICA se calculan los costes en base a una duración de tratamiento metodológicamente errónea según la propia Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. 2017 [3], sobreestimando los costes de tratamiento de nivolumab+ipilimumab y nivolumab+QT, e infraestimando los de pembrolizumab+QT. En dicha Guía se recoge que el coste tratamiento completo ha de calcularse con los ciclos recibidos en el ensayo clínico, si se usan los resultados de eficacia de un ensayo clínico (como es el caso de este informe con el CheckMate 648 [4] y el Keynote-590 [5]) "<i>Por ejemplo, en oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibidos (si no se dispone de la media se usará la mediana, aunque la diferencia puede ser importante en algunas situaciones, en cualquier caso dejar claro con nota a pie de tabla cómo se ha calculado) hasta el horizonte temporal elegido (ver apartado de coste-efectividad). Si se usan los resultados de eficacia de un ensayo clínico deberán figurar los ciclos recibidos en él. En el caso de tratamientos continuos se pondrá el coste por año y se podrá añadir otra fila justo debajo en la tabla con la duración media del tratamiento en la fuente de donde se sacarán los datos de eficacia, ej. un ensayo clínico</i>".	Efectivamente, en oncología el coste global se calcula según la media del nº de ciclos recibidos. En este caso, al no disponer de media, se ha utilizado la mediana. El coste del tratamiento completo se calcula según la mediana de meses de tratamiento recibido hasta progresión con los datos aportados por su ensayo pivotal, por lo tanto, los datos que figuran en el informe corresponden a las medianas de la SLP para la población con PD-L1$\geq$1% para nivolumab + ipilimumab y la mediana de SLP para la población con PDL1 CPS$\geq$10 para pembrolizumab+QT ya que son las indicaciones de estudio.
Ana Infante Camarero (autora)	Motivo de la alegación: En la tabla 4 no se recogen correctamente las posologías de la Ficha Técnica de Opdivo [6]. Además de no ser una información precisa, se llega a conclusiones erróneas sobre la adecuación de la pauta posológica en el apartado 9.ÁREA DE CONCLUSIONES, donde se cita que "Todos los esquemas valorados requieren administración en el hospital de día, pero nivolumab se administra cada 2 semanas, siendo algo más incómodo que el esquema de pembrolizumab+QT, con administración cada 3 semanas", siendo también posible la administración de nivolumab cada 3 semanas tal como se recoge en la Ficha Técnica.	Se modifica la tabla 4 recogiendo las pautas posológicas según la Ficha Técnica de Opdivo. En relación a la cita "Todos los esquemas valorados requieren administración en el hospital de día, pero nivolumab se administra cada 2 semanas, siendo algo más incómodo que el esquema de pembrolizumab+QT, con administración cada 3 semanas", es verdad que en Ficha técnica está recogido la administración de nivolumab cada 3 semanas, pero en el ensayo, las dosis utilizadas son: - Brazo experimental: Nivolumab 240 mg cada 2 semanas + quimioterapia con 5-FU 800 mg/m² x 5 días + cisplatino 80 mg/m² cada 4 semanas -Brazo experimental: Nivolumab 3 mg/Kg cada 2 semanas + Ipilimumab 1 mg/Kg cada 6 semanas.

		Por lo tanto, en el informe se han tenido en cuenta las dosis y secuencias de administración utilizadas en los ensayos clínicos. Además, por ende, la administración de pembrolizumab según ficha técnica, también podría ser de 400 mg/6 semanas, manteniendo que la combinación que lleva nivolumab es más incómoda para el paciente que el esquema con pembrolizumab (4 semanas vs 6 semanas).
--	--	--

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.