

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE NIVOLUMAB EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO ADENOCARCINOMA ESOFAGOGÁSTRICO AVANZADO

1. TÍTULO DEL ESTUDIO: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial

2. RESUMEN

Nombre genérico: Nivolumab

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

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

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

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

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

Indicación clínica evaluada: nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica

(UGE) o de esófago avanzado o metastásico HER2 negativo cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 5

Fecha aprobación indicación: FDA abril 2021, EMA septiembre 2021.

Pronóstico del paciente y parámetros de beneficio que se consigue.

El cáncer gástrico y de la UGE, representa el 5º cáncer más frecuente a nivel mundial (4º en hombres y 7º en mujeres), siendo la 3ª causa de muerte por cáncer.¹ En el año 2020 se diagnosticaron 1.089.103 casos en el mundo y se prevé en España para el año 2021 que se diagnostiquen 7.313 casos (4.506 en varones y 2.807 en mujeres), representando el 9º tumor en incidencia.²

El adenocarcinoma representa el 90% de los tumores gástricos y de la UEG. Su incidencia se incrementa con la edad, siendo infrecuente por debajo de los 40 años, aumentando a partir de los 50 años y concentrándose la mayor proporción de afectados en mayores de 65 años. En España, existe una mayor incidencia Galicia y Castilla y León. Es más frecuente en población asiática, seguida de negros e hispanos, y la incidencia más baja se da en población caucásica.^{3,4}

Esta variación en su incidencia a nivel mundial obedece a sus factores causales. Existen diferentes factores ambientales asociados con un mayor riesgo de cáncer gástrico como son el consumo de alimentos ahumados o en salazón, la baja ingesta de frutas y verduras frescas, la infección por H.pylori, y el alto consumo de carnes rojas entre otros.⁵

Existen dos subtipos de acuerdo a su clasificación histológica, más aceptados a nivel global, descritos por Lauren ya en el año 1965, que son el subtipo intestinal y el subtipo difuso. El subtipo intestinal es más frecuente en pacientes mayores, en áreas de alto riesgo y está más relacionado con factores ambientales. Por el contrario, el subtipo difuso afecta a pacientes más jóvenes, tiene una especial filia por serosas y tiene peor pronóstico. Dicha clasificación histológica se actualizó por la OMS en año 2018, sin tanta aceptación.⁶

En cuanto a su modo de presentación un 30% van a debutar de un modo metastásico, con medianas de supervivencia de 11 meses en dicho contexto.⁷

A la hora de elegir el tratamiento a aplicar en primera línea, es preciso conocer el estado del Receptor 2 del factor de crecimiento humano (Her 2), dado que si dicho receptor se encuentra amplificado o sobreexpresado, el tratamiento de elección consiste en la combinación de trastuzumab, cisplatino y fluorouracilo, al haber demostrado dicha combinación ser superior a la quimioterapia de combinación, con una mediana de supervivencia de 16 meses. Trastuzumab es un anticuerpo

monoclonal dirigido frente a dicho receptor. Se estima que Her 2 está amplificado o sobreexpresado entre el 15-25% de los casos.⁸

En el resto de pacientes, no sobreexpresadores/amplificadores de Her 2, las diferentes guías clínicas (ESMO, SEOM, NCCN) recomiendan combinaciones de quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, dado que dichas combinaciones han demostrado incrementar la supervivencia y la calidad de vida frente al tratamiento de soporte. Diferentes estudios han demostrado que cisplatino y oxaliplatino son intercambiables del mismo modo que 5-Fluorouracilo y capecitabina. Por todo ello son válidas en primera línea combinaciones como CAPOX (capecitabina y oxaliplatino), FOLFOX (fluorouracilo y oxaliplatino) o cisplatino combinado con fluorouracilo o capecitabina.^{7,9,10}

Los tratamientos que evalúan quimioterapia de combinación en forma de triplete (tres drogas), como Docetaxel/Fluorouracilo/cisplatino o bien Epirrubicina/Cisplatino u oxaliplatino y fluorouracilo no se recomiendan de manera global por el beneficio marginal que presentan en supervivencia, el incremento de toxicidad que aportan y su papel ha quedado relegado a pacientes con buen estado general, con pocas comorbilidades, en los que se precise una respuesta rápida.^{7,9,10}

Globalmente tenemos que referenciar e incidir en que estamos ante un tumor cuyas supervivencias medianas no exceden los 11 meses de supervivencia, exceptuando la población con amplificación/sobreexpresión de Her 2.

En este sentido se han publicado recientemente los resultados del estudio Fase III Checkmate 649, que evaluó la adición de nivolumab o bien nivolumab/ipilimumab a un esquema de quimioterapia basada platino y fluorouracilo (CAPOX o FOLFOX) frente a quimioterapia sola en primera línea de tratamiento del adenocarcinoma esofagogástrico tanto metastásico como localmente avanzado e irresecable. La rama de nivolumab/ipilimumab se cerró prematuramente al ser más tóxica.¹¹

Los datos publicados corresponden a la comparación de nivolumab/quimioterapia frente a quimioterapia sola. Presentaba dos objetivos coprimarios, por un lado, la supervivencia global (SG) y por otro la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población CPS $\geq$ 5.

CPS, corresponde a las siglas de *combined positive Score* y es un parámetro que evalúa la expresión de PD-L1 en células tumorales, linfocitos y macrófagos y se trata de una variable cuantitativa continua. Es un estudio positivo para estos dos objetivos coprimarios.

Con un seguimiento de 12.1 meses, nivolumab /quimioterapia demuestra una reducción del 29% del riesgo de muerte comparado con la quimioterapia (HR 0.71 [98.4% CI 0.59–0.86]; $p < 0.0001$), con un incremento de 3.3 meses en la mediana de supervivencia (14.4 meses [95% CI 13.1–16.2] vs 11.1 meses [10.0–12.1]) en pacientes con CPS $\geq$ 5.

Por otro lado, hay impacto en la SLP en dicha población, siendo de 7.7 meses para la combinación frente a 6 meses para la quimioterapia sola.

Representa el primer estudio positivo incluyendo la inmunoterapia en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma esofagogástrico, y supera por primera vez la mediana de SG de 11 meses en Cáncer gástrico alcanzada con la quimioterapia de combinación en la población CPS $\geq$ 5.

Está aprobado por FDA desde abril 2021 y por EMA desde septiembre 2021, y ha sido categorizado con una escala de beneficio clínico de la ESMO (ESMO-MCBS v1.1) como categoría 4.¹²

3.FÁRMACO A EVALUAR: Nivolumab (opdivo®) en primera línea del adenocarcinoma esofagogástrico Her 2 negativo cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación positiva combinas (CPS, por sus siglas en inglés) $\geq$ 5 en enfermedad localmente avanzada irresecable y metastásicaasociado a quimioterapia basada en platino y fluorouracilo.

4. FECHA DE REALIZACIÓN DEL INFORME: Diciembre 2021

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. Breve resumen del mecanismo de acción del fármaco

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

5.2. Breve revisión del contexto actual según la indicación en la que se quiera posicionar el nuevo medicamento.

El tratamiento de primera línea del Adenocarcinoma esofagogástricoestándar viene de la mano de la quimioterapia de combinación en forma de dobletes basados en platino y fluorouracilo, alcanzando supervivencias medianas de 11 meses en población Her 2 negativa/desconocida como la población evaluada en el estudio Checkmate 649. Específicamente en la población que presenta un CPS $\geq$ 5 se alcanza al asociar nivolumab a este estándar de quimioterapia una SG mediana de 14.4 meses, posicionando la combinación de nivolumab quimioterapia en primera línea del adenocarcinoma esofagogástrico CPS $\geq$ 5.

5.3. Valoración crítica de la metodología y resultados del ensayo que ha evaluado el medicamento incluyendo:

a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos

Diseño

El estudio Checkmate 649 (**Figura 1**) es un estudio Fase III, abierto y randomizado, internacional y multicéntrico que evaluó la eficacia de la combinación de nivolumab/quimioterapia frente a quimioterapia basada en platino y fluorouracilo y frente a la combinación de nivolumab e ipilimumab, con una randomización 1:1:1, en adenocarcinoma esofagogástrico Her 2 negativa o desconocida. Un 40% de los pacientes eran Her 2 desconocido.

El trabajo revisado solo presenta los resultados de nivolumab/quimioterapia (789 pacientes) frente a quimioterapia (792 pacientes). El brazo estándar representa tal y como se expuso en la introducción el estándar de tratamiento de primera línea un doblete de quimioterapia con fluorouracilo o capecitabina y oxaliplatino.

Se incluyen pacientes localmente avanzados e irresecables (4%) y metastásicos (96%).

La evaluación de respuesta se realiza mediante tomografía axial computerizada (TAC) desde el inicio hasta las 48 semanas y tras ello cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad mediante criterios RECIST 1.1 mediante una revisión central independiente.

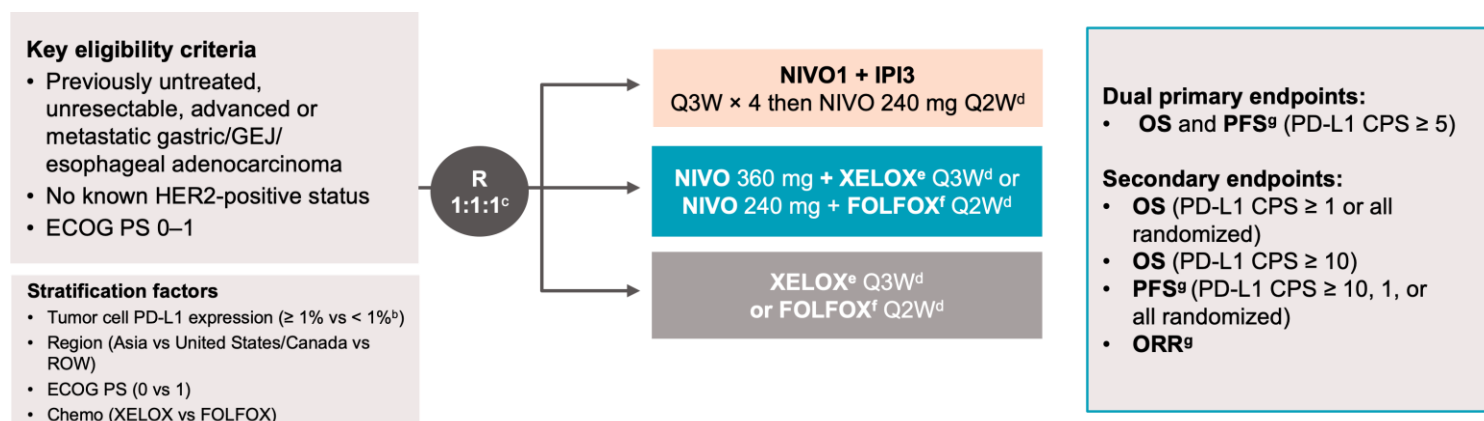


Figura 1. Diseño del estudio Checkmate 649

Objetivos:

El estudio tiene dos objetivos coprimarios que son la SG y la SLP en la población CPS $\geq$ 5. Como objetivos secundarios destacan la SG en la población CPS $\geq$ 1 y en el global de la población y SLP en diferentes puntos de cortes de CPS y la tasa de respuesta (RR). El estudio fue enmendado durante su desarrollo para correlacionar sus dos objetivos coprimarios SG y SLP específicamente a la población con CPS $\geq$ 5, al demostrarse un beneficio del subgrupo CPS $\geq$ 5 en el estudio Checkmate 032.¹³

Incidir en que el 60% de la población incluida era CPS $\geq$ 5.

Resultados

La SG en la población por intención de tratar (ITT) con una mediana de seguimiento de 12.1 meses fue de 14.4 meses [IC 95% 13.1–16.2] en el brazo de nivolumab /quimioterapia vs 11.1 meses en el brazo de quimioterapia [IC 95% 10.0–12.1]) en pacientes con CPS $\geq$ 5. La SLP fue de 7.7 meses [IC 95% 7.9-9.1] para nivolumab/quimioterapia vs 6 meses [IC 95% 5.6-6.9] para quimioterapia en la misma población. **Figuras 2 y 3.**

Se han actualizado estos dos objetivos coprimarios de SG y SLP en la población CPS $\geq$ 5, en el congreso europeo de oncología (ESMO2021) con un seguimiento mediano de 24 meses, manteniéndose su diferencia estadísticamente significativa SG 14.4 meses vs 10.1 meses [HR 0.70; IC 95% 0.61-0.81] y SLP 8.1 vs 6.1 [HR 0.70 ; IC 95% 0.60-0.81].¹⁴ **Figuras 4 y 5.**

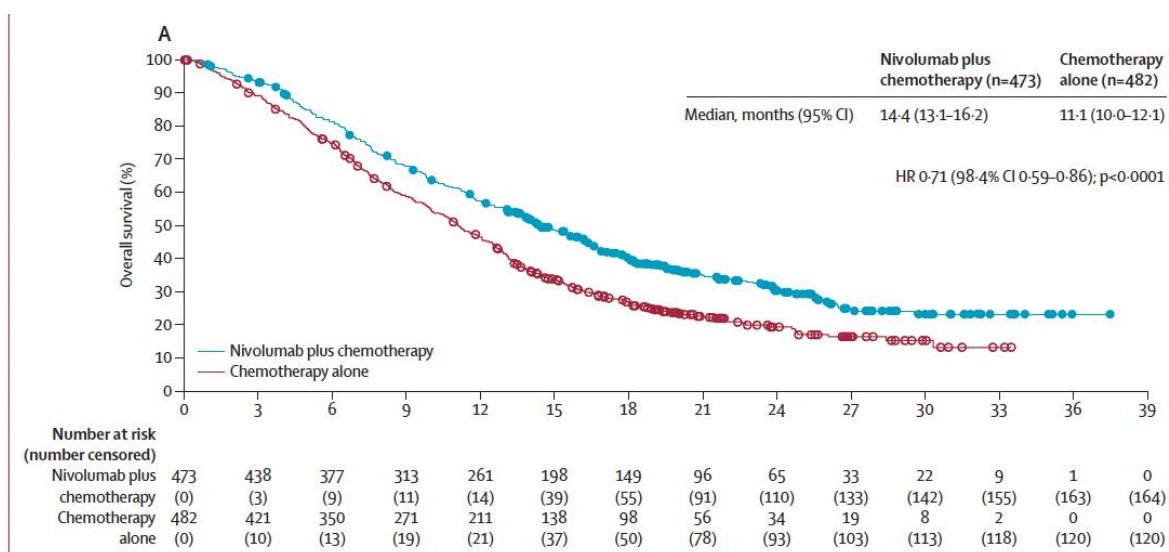


Figura 2. SG en CPS $\geq$ 5

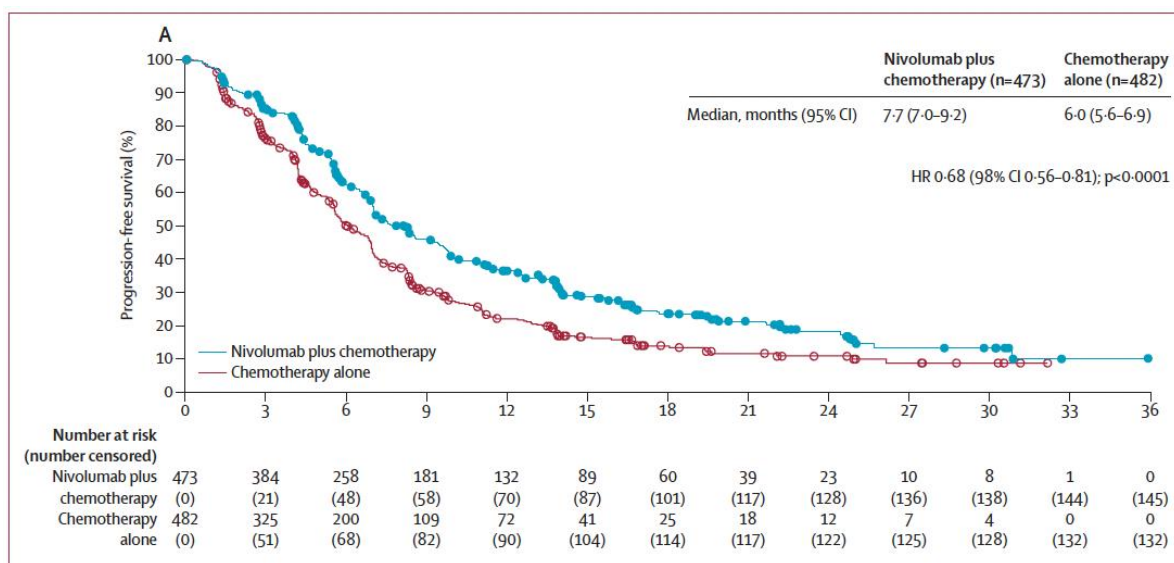


Figura 3. SLP en CPS ≥ 5

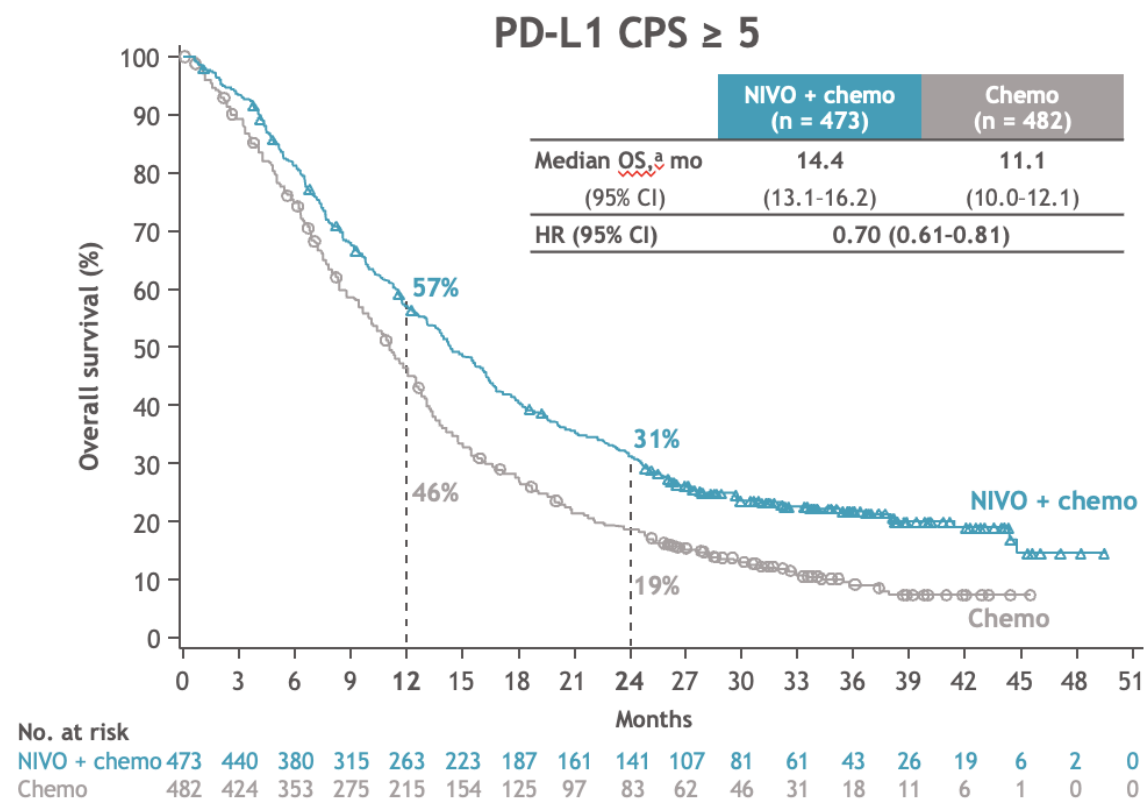


Figura 4. Actualización de SG con 24 meses de seguimiento en la población CPS ≥ 5 en ESMO 2021.

PD-L1 CPS ≥ 5

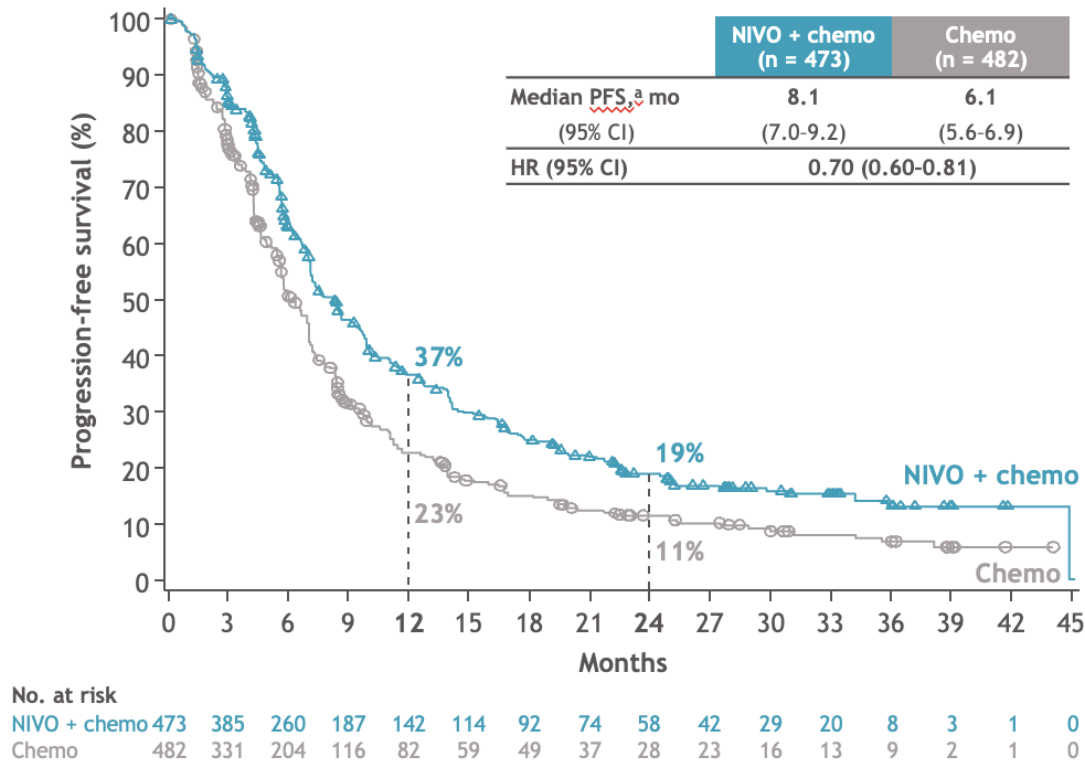


Figura 5. Actualización de SLP en CPS ≥ 5 con 24 meses de seguimiento en ESMO 2021.

- Objetivos secundarios

Dentro de sus objetivos secundarios destaca la SG y SLP en la población CPS ≥ 1 y en el global de la población, la RR, la duración de respuesta, la calidad de vida (HRQOL), la seguridad y la tolerabilidad. Nivolumab /quimioterapia también incrementó la SG en CPS ≥ 1 (HR 0.77 [IC 99.3% 0.64–0.92]; $p < 0.0001$) y en todos los pacientes randomizados (HR 0.80 [IC 99.3% 0.68–0.94]; $p = 0.0002$) frente a quimioterapia (**Figura 6**). Lo mismo acontece con la SLP (**Figura 7**).

Hay un incremento numéricamente superior en la RR, siendo del 60% en el brazo de nivolumab/quimioterapia y del 45% en el brazo de quimioterapia sola, con una mediana de duración de respuesta de 9.5 meses y 7 meses respectivamente.

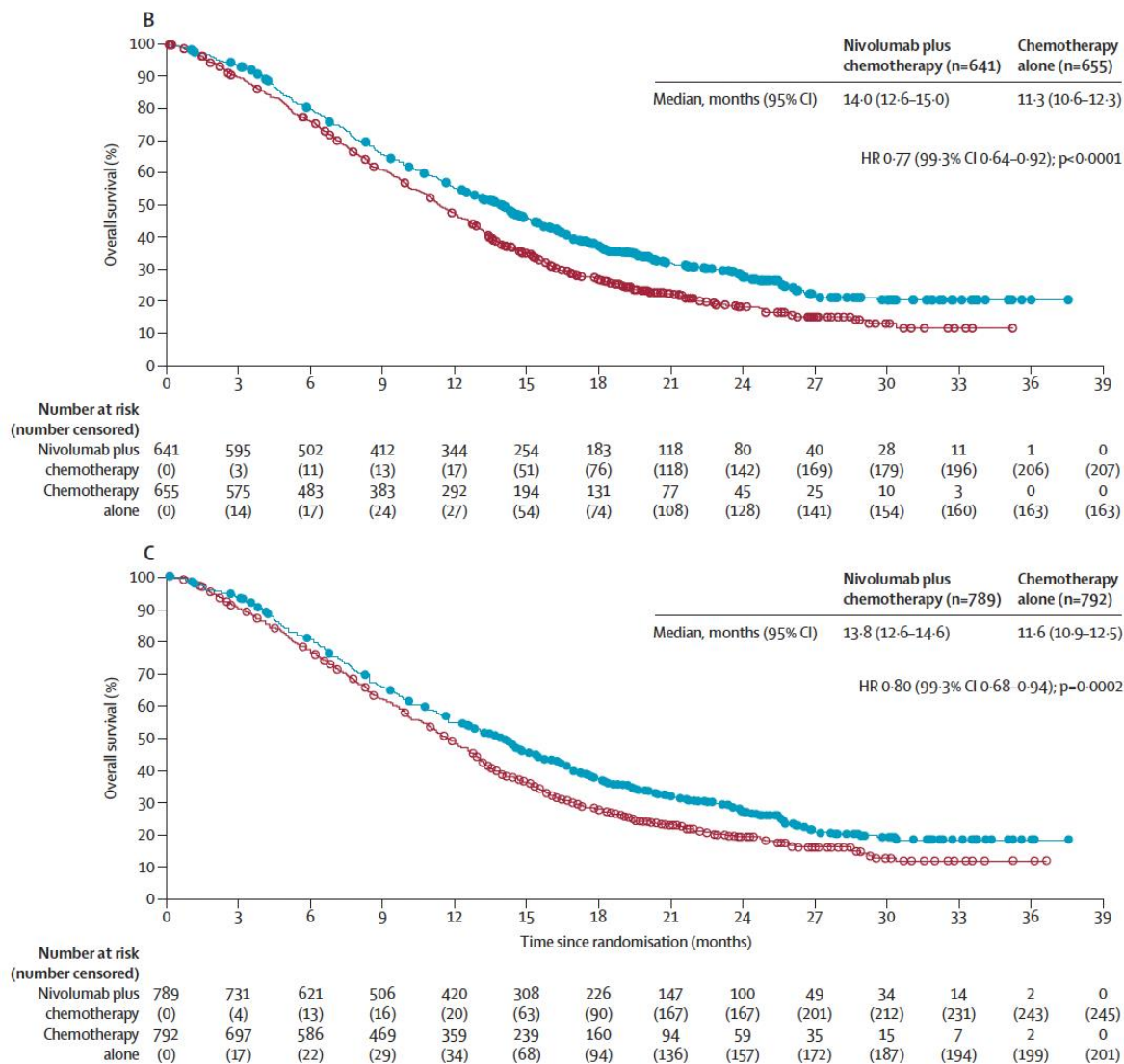


Figura 6. SG en CPS ≥ 1 (B) y en la población global (C)

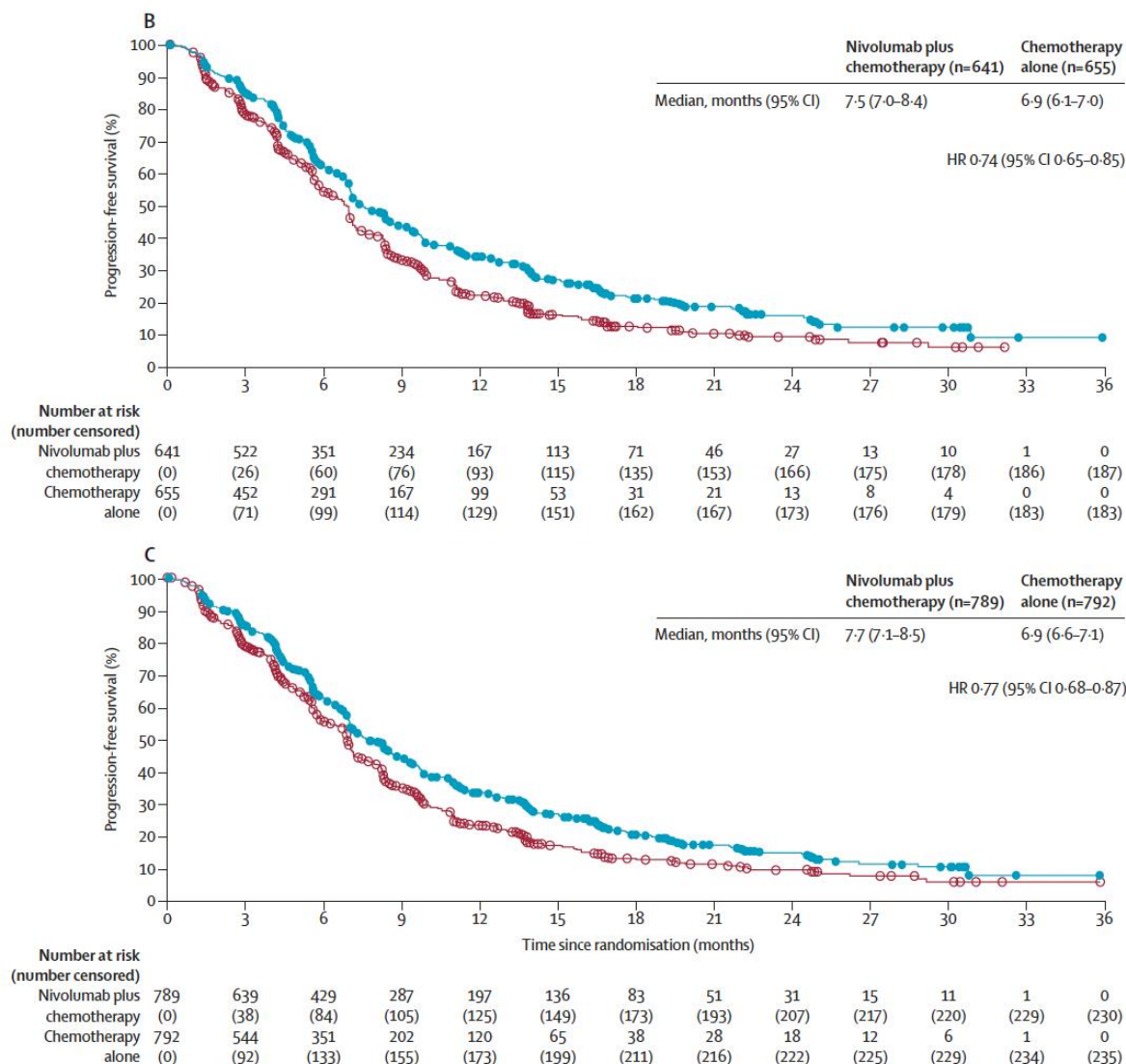


Figura 7. SLP en CPS $\geq$ 1 (B) y en la población global (C).

Toxicidad

En términos de seguridad hubo un mayor número de eventos grado 3-4 en el brazo de combinación frente al de quimioterapia sola (59% vs 44%), llevando a la discontinuación del tratamiento en el 37% vs 24 % respectivamente. No se encontraron toxicidades no descritas previamente. Se documentaron 16 fallecimientos en el brazo de nivolumab y 4 en el brazo de quimioterapia derivados de la medicación. La mayoría de los efectos secundarios inmunomediados fueron grado 1-2 y los grado 3-4 acontecieron en menos del 5% de los casos. **Figura 8.**

	Nivolumab plus chemotherapy (n=782)*				Chemotherapy alone (n=767)*			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5†	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
All events	272 (35%)	358 (46%)	104 (13%)	4 (1%)	338 (44%)	285 (37%)	56 (7%)	0
Serious events	37 (5%)	97 (12%)	34 (4%)	4 (1%)	16 (2%)	63 (8%)	14 (2%)	0
Events leading to discontinuation	148 (19%)	109 (14%)	23 (3%)	4 (1%)	114 (15%)	58 (8%)	9 (1%)	0
Any-grade events in 10% or more of treated patients in either group								
Nausea	303 (39%)	20 (3%)	0	0	273 (36%)	19 (2%)	0	0
Diarrhoea	218 (28%)	33 (4%)	2 (<1%)	0	182 (24%)	23 (3%)	1 (<1%)	0
Peripheral neuropathy	190 (24%)	29 (4%)	2 (<1%)	0	168 (22%)	22 (3%)	0	0
Vomiting	178 (23%)	17 (2%)	0	0	142 (19%)	24 (3%)	0	0
Fatigue	172 (22%)	30 (4%)	0	0	156 (20%)	16 (2%)	1 (<1%)	0
Anaemia	156 (20%)	44 (6%)	3 (<1%)	0	150 (20%)	20 (3%)	1 (<1%)	0
Decreased appetite	143 (18%)	14 (2%)	0	0	126 (16%)	12 (2%)	1 (<1%)	0
Thrombocytopenia	138 (18%)	15 (2%)	4 (1%)	0	132 (17%)	12 (2%)	1 (<1%)	0
Platelet count decreased	136 (17%)	17 (2%)	3 (<1%)	0	96 (13%)	15 (2%)	4 (1%)	0
Peripheral sensory neuropathy	121 (15%)	16 (2%)	0	0	105 (14%)	14 (2%)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	110 (14%)	12 (2%)	0	0	64 (8%)	5 (1%)	0	0
White blood cell count decreased	89 (11%)	20 (3%)	3 (<1%)	0	64 (8%)	12 (2%)	1 (<1%)	0
Alanine aminotransferase increased	83 (11%)	6 (1%)	0	0	45 (6%)	5 (1%)	0	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	83 (11%)	11 (1%)	0	0	75 (10%)	6 (1%)	0	0
Neutrophil count decreased	75 (10%)	60 (8%)	23 (3%)	0	51 (7%)	50 (7%)	17 (2%)	0
Neutropenia	73 (9%)	87 (11%)	31 (4%)	0	88 (11%)	70 (9%)	23 (3%)	0
Asthenia	66 (8%)	7 (1%)	0	0	71 (9%)	9 (1%)	1 (<1%)	0
Lipase increased	44 (6%)	34 (4%)	11 (1%)	0	18 (2%)	14 (2%)	2 (<1%)	0

Data are n (%). 16 deaths in the nivolumab plus chemotherapy group and four deaths in the chemotherapy alone group were considered treatment-related. *Patients who received at least one dose of the assigned treatment. Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of trial therapy. Treatment-relatedness in the nivolumab plus chemotherapy group refers to nivolumab, at least one chemotherapy component, or both. Adverse events were assessed according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0, and Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 23.0. †There were four grade 5 events in the nivolumab plus chemotherapy group, one case each of cerebrovascular accident, febrile neutropenia, gastrointestinal inflammation, and pneumonia. There were no grade 5 events in the chemotherapy alone group.

Table 2: Summary of treatment-related adverse events in all treated patients

Figura 8.Resumen de los Efectos Secundarios más relevantes.

Líneas Posteriores

Reciben tratamientos en segunda línea un 38% de los pacientes en el brazo de nivolumab y un 41% en el brazo de quimioterapia sola. Reciben inmunoterapia un 2% de los pacientes del brazo de nivolumab/quimioterapia y un 8% del brazo de quimioterapia sola.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida.

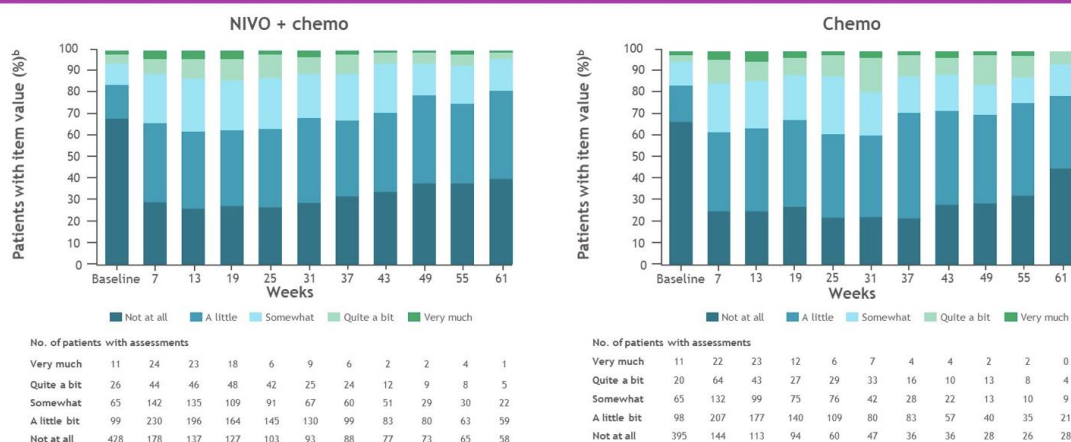
Se evaluó la Funcional Assessment of Cancer Therapy -Gastric (FACT-Ga) en la población CPS≥5 y en toda la población randomizada que tuviese una evaluación

en la basal. A pesar de ser numéricamente favorables al brazo de nivolumab, no se alcanza la mejoría de 15.1 puntos especificada. Los pacientes en el brazo de nivolumab tuvieron un menor riesgo de deterioro clínico tanto en la población CPS ≥ 5 (HR 0.64 [IC 95% 0.49-0.83] como en toda la población (HR 0.77 [IC 95% 0.63-0.95].¹⁵

De aquí se puede concluir que la combinación con inmunoterapia mantiene la calidad de vida.

En ambos ítems se presentan los hallazgos actualizados en el congreso Anual de la Sociedad Americana (ASCO 2021). **Figura 9 y 10.**

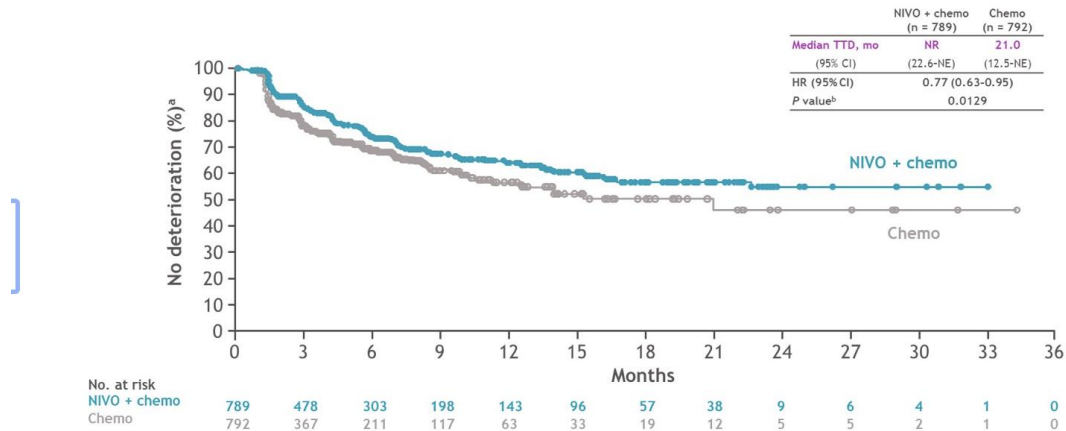
Proportion of patients bothered by side effects of treatment (FACT-Ga GP5^a)



- Majority of all randomized patients indicated “not at all” or “a little” bothered with treatment side effects in both treatment arms
- The addition of NIVO to chemo did not result in additional bother from treatment side effects

Figura 9. Escala FACT-Ga en el global de la población.

Time to symptom deterioration in all randomized patients



- There was a 23% reduction in the risk of symptom worsening with NIVO + chemo vs chemo

Figura 10. Tiempo a deterioro de síntomas.

5.4. Biomarcadores para la eficacia del tratamiento

Los dos objetivos coprimarios SG y SLP del estudio fueron subrogados a la presencia de CPS ≥ 5 , tras una enmienda realizada a raíz de la comunicación y posterior publicación del estudio Checkmate032.¹³

Como se ha mencionado previamente CPS evalúa la expresión de PD-L1 en células tumorales e inmunes y ha demostrado una mayor sensibilidad que la expresión de PD-L1 en tumor, a la hora de discriminar el beneficio de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer gástrico.^{16,17}

Dicha determinación se realizó de modo centralizado, mediante el anticuerpo de Dako 28-8 pharmDX assay. Un 60% de la población incluida era CPS ≥ 5 .

Se evaluó con este anticuerpo dicho CPS. El cálculo del CPS se realizó cuantificando el número de células PD-L1 positivas tumorales (con tinción parcial o total de la membrana celular), linfocitos o macrófagos (tinción de la membrana, intracelular o ambas) dividido por el total de células tumorales viables y multiplicado por 100.

De acuerdo, a lo expuesto existe un biomarcador que ayuda a predecir el subgrupo de pacientes con un mayor beneficio de inmunoterapia en primera línea, es decir disponemos de un biomarcador predictivo de eficacia, pero desconocemos con claridad el porcentaje de pacientes CPS ≥ 5 en vida real. Son necesarios estudios para clarificar el porcentaje real.^{17,19,20}

Aparte de ello la medición de PD-L1 en términos de CPS se desarrolló inicialmente con el anticuerpo 22C3 assay, y a pesar de que estos anticuerpos son

concordantes en otros tumores, no tenemos publicación aún acerca de su concordancia en el tumor que se evalúa.²¹

5.5. Valoración de otros ensayos clínicos / revisiones sistemáticas / meta-análisis que ayuden a sustentar la indicación.

Tal y como se comentó previamente la quimioterapia en forma de dobletes basados en platino y fluorouracilo ha demostrado incrementar la SG y mejorar la calidad de vida en la primera línea de tratamiento del cáncer gástrico.¹⁸ Diferentes estudios han demostrado que cisplatino y oxaliplatino son intercambiables del mismo modo que 5-Fluorouracilo y capecitabina. Por todo ello son válidas en primera línea combinaciones como CAPOX (capecitabina y oxaliplatino), FOLFOX (fluorouracilo y oxaliplatino) o cisplatino combinado con fluorouracilo o capecitabina, representando nuestro estándar de tratamiento hoy en día.^{7,9,10}

Las medianas de supervivencia hasta la fecha con dichas combinaciones en población no exceden los 11 meses de supervivencia, exceptuando la población con amplificación/sobreexpresión de Her 2.

El estudio Checkmate 649, que excluía pacientes Her 2 amplificado/sobreexpresado/desconocido, mejora la SG en la población con CPS $\geq$ 5, con un incremento de 3.3 meses en la mediana de supervivencia (14.4 meses [95% CI 13.1–16.2] vs 11.1 meses [10.0–12.1]) y una reducción del riesgo de muerte del 29%, presentando datos maduros de seguimiento en el momento actual (24 meses).^{11,14} Cabe destacar que en el brazo control la mediana de supervivencia reproduce lo indicado con estudios de dobletes de platino y fluorouracilo realizados previamente.

Destacar que los resultados de eficacia (SG y SLP) están subrogados a la población con CPS $\geq$ 5. Sin embargo, desconocemos el porcentaje de pacientes CPS $\geq$ 5 en vía real. Se estima una prevalencia del 35%¹⁷ en vida real, aunque en base a lo publicado la horquilla podría oscilar entre un 17-50%.^{19,20}

Hasta la fecha ningún estudio Fase III ha demostrado el beneficio de la adición de inmunoterapia a quimioterapia, y no existen revisiones sistemáticas ni metanálisis al respecto.

Únicamente disponemos en la literatura, de una revisión de tres estudios Fase III que evaluaron el papel de la adición de inmunoterapia a primera línea de tratamiento del adenocarcinoma esofagogástrico, dos de ellos con resultados negativos y uno positivo que corresponde al estudio objeto de evaluación. El objetivo de dicha revisión es la evaluación del beneficio que aporta la inmunoterapia en pacientes con baja expresión de PD-L1, sin encontrarse diferencias significativas ni para la SG ni para la SLP en poblaciones con baja expresión.²²

5.6. Posicionamiento del fármaco y su indicación incluyendo, en los casos en los que pueda tener varias indicaciones diferentes, los estadios de la enfermedad en los que está indicado.

Los resultados positivos en SG y SLP para la población CPS ≥ 5 posicionan la combinación de nivolumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea de Adenocarcinoma esofagogástricometastásico. El bajo número de pacientes incluidos localmente irresecables no permite extraer conclusiones en este subgrupo, a pesar de estar incluidos en la indicación aprobada a inmunoterapia no había demostrado indicios de eficacia en población occidental hasta la fecha en este contexto, ni en primera línea ni en líneas sucesivas, por lo que la incorporación de nivolumab al tratamiento de primera línea no modificaría el algoritmo de tratamiento en líneas sucesivas para esta enfermedad.

5.7. Coste-oportunidad

a. Coste-oportunidad general

Los resultados de eficacia (SG y SLP) están subrogados a la población con CPS ≥ 5 . Uno de los problemas para evaluar el coste-oportunidad es que desconocemos el porcentaje de pacientes CPS ≥ 5 en vía real.

Se estima una prevalencia del 35%¹⁷ en vida real, aunque en base a lo publicado la horquilla podría oscilar entre un 17-50%.^{19,20}

En concreto en el estudio que nos aplica, Checkmate 649, se incluyeron un 60% de pacientes con CPS ≥ 5 .

En España se espera que en 2021 se diagnostiquen 7.313 casos de Cáncer Gástrico, de los cuales el 90% van a ser Adenocarcinomas y un 30% van a debutar metastásicos, lo que hace que este año estimemos un total de 1974 pacientes candidatos a tratamiento en primera línea. Asumiendo que un 60%, según los datos del estudio Checkmate 649, presenten CPS ≥ 5 , indica que 1184 pacientes anualmente serían candidatos a beneficiarse de un tratamiento de primera línea con la combinación de nivolumab y un doblete de quimioterapia.

No obstante, esta cifra está sujeta a variabilidad condicionada por dos aspectos. En primer lugar, no tenemos datos fehacientes sobre el porcentaje de pacientes localmente avanzados ni pacientes que presenten recaída de enfermedades localizadas que engrosarían la cifra de candidatos a inmunoterapia en el seno de

enfermedad metastásica. Por otro lado, desconocemos la cifra en vida real de población CPS ≥ 5 , siendo la horquilla desde el 17 al 60%.

No existe ninguna alternativa terapéutica en este contexto, en población de pacientes sin sobreexpresión o amplificación de Her 2. La alternativa es el estándar hasta la fecha que consiste en dobletes de quimioterapia que tal y como se ha reseñado alcanza medianas de SG de 11 meses.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

El beneficio es un impacto mediano de 3.3 meses en la SG a costa de un incremento de la toxicidad grado 3-4 del 15%, sin empeoramiento de la QOL e incrementándose el tiempo a deterioro sintomático para este subgrupo. **Figura 8.s**

c. Definición de subgrupos, (Referido a sólo reportar el beneficio en subgrupos que sean criterios de estratificación del estudio).

La población beneficiada del tratamiento es específicamente la población con CPS ≥ 5 , objetivo principal del estudio referenciado. Los análisis efectuados en población CPS ≥ 1 y en población global forman parte de los objetivos secundarios del estudio.

5.8. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

La incorporación de la inmunoterapia en primera línea del adenocarcinoma esofagogástrico representa un tratamiento que por primera vez demuestra eficaz esta estrategia de tratamiento para un subgrupo muy específico de pacientes (CPS ≥ 5), al incrementar la SG, SLP y no deteriorar la QOL en los mismos.

b. Reportar si hay datos de calidad de vida o otros parámetros sociales

No se documenta mejora en la QOL al asociar nivolumab. Se documenta un mayor tiempo a deterioro de síntomas.

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

La publicación no comunica número de hospitalizaciones ni el empleo de terapias de soporte. Su incorporación añadido a los citotóxicos estándares, implica un incremento de gasto implícito derivado de la preparación del fármaco, su administración , así como el derivado del incremento de toxicidad que ello pueda implicar.

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

En España se espera que en 2021 se diagnostiquen 7.313 casos de Cáncer Gástrico, de los cuales el 90% van a ser Adenocarcinomas y un 30% van a debutar metastásicos, lo que hace que este año estimemos un total de 1974 pacientes candidatos a tratamiento en primera línea. Asumiendo que un 60% presenten CPS $\geq$ 5, indica que 1184pacientes anualmente serían candidatos a beneficiarse de un tratamiento de primera línea con la combinación de nivolumab y un doblete de quimioterapia.Dicho cálculo como se comentó previamente es imperfecto al no incluir los pacientes en recaída y localmente avanzados, así como el no conocer en vida real el porcentaje de población CPS $\geq$ 5.

5.9. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones EMA y FDA con fechas

Está aprobado por FDA desde abril 2021 y por EMA desde septiembre 2021, y ha sido categorizado con una escala de beneficio clínico de la ESMO (ESMO-MCBS v1.1) como categoría 4.¹²

b. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.
(<https://www.esmo.org/content/download/288505/5736229/1/ESMO-MCBS-Factsheet.pdf>)

Utilidad Clínica

Se ha aplicado para la valoración la escala de beneficio clínico de la ESMO versión 1.1 (ESMO-MCBS v1.1), centrándose en pacientes sometidos a terapias no curativas cuyo objetivo principal es SG y con medianas de SG con el tratamiento estándar $\leq$ 12 meses.

Los resultados del estudio Fase III Checkmate 649 demuestran:

- Mediana de SG en el brazo de nivolumab/quimioterapia, 14.4 meses [95% CI 13.1–16.2]
- Mediana de SG en el brazo control, 11.1 meses [10.0–12.1]
- Toxicidad grado 3-4, 59% en brazo experimental y 44% en el brazo control.
- Se mantiene la calidad de vida.

Aplicación ESMO-MCBS v1.1

Grado 4, dado que hay una ganancia en supervivencia de 3.3 meses (HR ≤ 0.65 AND gain ≥ 3 months).

No hay mejora en la calidad de vida ni hay menos porcentaje de toxicidades grado 3-4, con lo que no se añade un punto adicional (Upgrade 1 level if improved QoL and/or less grade 3-4 toxicities impacting daily well-being are shown).

c. Guías de práctica clínica

No está incluido en las guías de práctica clínica Europeas, ni Españolas^{7,10} derivado que sus actualizaciones son de 2019, fecha en la que no se había comunicado estos resultados. Las guías NCCN, otorgan una Categoría 1 para la combinación de nivolumab y quimioterapia en la población CPS ≥ 5 .²²

6. CONCLUSIONES

- **Categorización y breve resumen con un balance de los apartados anteriores**

La combinación de nivolumab/quimioterapia representa un nuevo estándar en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma esofagogástrico localmente avanzado irresecable y metastásico, al demostrar en una población en la que tenemos un biomarcador predictivo de eficacia (CPS ≥ 5) un beneficio en SG y SLP, a costa de no empeorar la QOL, incrementando el tiempo al deterioro de síntomas y con una toxicidad predecible y manejable.

- Cuando proceda, debe incluir una **propuesta de evaluación dinámica del fármaco en nuestro entorno** (método de evaluación y momento de las evaluaciones) dirigida a facilitar la toma de decisiones para evitar prolongar tratamientos no eficaces.

Sin embargo, es preciso en nuestro medio cuantificar la población real que es candidata a tratamiento, evaluar si se reproducen los resultados de eficacia del ensayo clínico que avala su indicación y valorar prospectivamente la QOL así como recoger las toxicidades en vida real y el consumo adicional de recursos (hospitalizaciones y fármacos de soporte empleados).

7. RECOMENDACIONES FINALES

En base a los hallazgos publicados la combinación de nivolumab/quimioterapia se posiciona como un nuevo estándar en el tratamiento de primera línea del Adenocarcinoma esofagogástrico localmente avanzado irresecable y metastásicoon CPS $\geq$ 5.

8. Ficha técnica del fármaco: especificando los aspectos más relevantes

Disponible en

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf

9. BIBLIOGRAFÍA (mediante sistema Vancouver)

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593.
2. https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):134. PMID: 21296855.
4. <https://observatorio.contraelcancer.es/explora/dimensiones-del-cancer>

5. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2003 Jan;56(1):1-9. doi: 10.1016/s0895-4356(02)00534-6. PMID: 12589864.

6. LAUREN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49. doi: 10.1111/apm.1965.64.1.31. PMID: 14320675.

7. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020 Feb;22(2):236-244. doi: 10.1007/s12094-019-02259-9. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31989475.

8. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: *Lancet*. 2010 Oct 16;376(9749):1302. PMID: 20728210.

9. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

10. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49. doi: 10.1093/annonc/mdw350. PMID: 27664260.

11. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102137; PMCID: PMC8436782.

12. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-290-1>

13. Lei M, Siemers NO, Pandya D et al. Analyses of PD-L1 and Inflammatory Gene Expression Association with Efficacy of Nivolumab ± Ipilimumab in Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021 Jul 15;27(14):3926-3935. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2790. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33782030.
14. Janjigian Y.Y, Ajani J.A, Moehler M. et al Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (Chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 study *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741
15. Moehler M.H, Shitara K., Marcelo Garrido M. et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo in advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy and safety data from CheckMate 649. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 4002)
16. Lei M, Siemers NO, Pandya D et al. Analyses of PD-L1 and Inflammatory Gene Expression Association with Efficacy of Nivolumab ± Ipilimumab in Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021 Jul 15;27(14):3926-3935. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2790. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33782030.
17. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Jul 14;392(10142):123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29880231.
18. Wagner AD, Syn NL, Moehler M et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 29;8(8):CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub4. PMID: 28850174; PMCID: PMC6483552.
19. Fassan M, Brignola S, Pennelli G et al. PD-L1 expression in gastroesophageal dysplastic lesions. *Virchows Arch.* 2020 Jul;477(1):151-156. doi: 10.1007/s00428-019-02693-8. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31724072.
20. Hagi T, Kurokawa Y, Kawabata R et al.. Multicentre biomarker cohort study on the efficacy of nivolumab treatment for gastric cancer. *Br J Cancer.* 2020

Sep;123(6):965-972. doi: 10.1038/s41416-020-0975-7. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32616848; PMCID: PMC7492241.

21. Krigsfeld GS, Prince EA, Pratt J et al. Analysis of real-world PD-L1 IHC 28-8 and 22C3 pharmDx assay utilisation, turnaround times and analytical concordance across multiple tumour types. J Clin Pathol. 2020 Oct;73(10):656-664. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206466. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591352; PMCID: PMC7513267.
22. Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH et al. Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2021 Dec 3;JCO2101862. doi: 10.1200/JCO.21.01862. Epub ahead of print. PMID: 34860570.
23. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

- Empleo: Ninguno.
- Consultoría: Amgen, Bayer, BMS, Eisai, Lilly, MSD, Roche, AstraZeneca
- Accionariado: Ninguno.
- Promoción de Investigación: Pierre Fabre, Bayer, Sanofi, Servier
- Ponencias: Amgen, Bayer, Lilly, Servier, AstraZeneca, Merck, Sanofi.
- Promoción de Formación: Amgen, Lilly, Servier.