

Informe de evaluación de nivolumab en combinación con ipilimumab o quimioterapia en el tratamiento en primera línea para pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago, avanzado, irresecable, recurrente o metastásico con expresión de células tumorales PD-L1 $\geq 1\%$

1. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

- a. **Nombre del fármaco:** Nivolumab e ipilimumab y nivolumab en combinación con cisplatino y fluorouracilo.
- b. **Indicación:** Tratamiento en primera línea para pacientes con carcinoma de células escamosas (ESC) de esófago avanzado, irresecable, recurrente o metastásico con expresión de células tumorales PD-L1 $\geq 1\%$.
- c. **Tratamiento:**
 - Nivolumab 240 mg cada 2 semanas en combinación con cisplatino 80 mg/m² día 1 y 5Fluorouracilo 800 mg/m² días 1-5 cada 4 semanas administrado hasta progresión o toxicidad.
 - Nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1mg/kg cada 6 semanas administrados hasta progresión o toxicidad.
- d. **Biomarcador predictivo de eficacia:**expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en célula tumoral.
- e. **Aprobación:** La combinación fue aprobada por EMA en abril 2022 , con una escala de beneficio clínico de ESMO-MCBS v1.1 de 4, cuestionario 2 a. FDA está pendiente de resolución.

2. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: mayo 2022

3. INTRODUCCIÓN

El carcinoma esofágico representa el séptimo cáncer en frecuencia, y la sexta causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con un millón de fallecimientos anuales. Se estima una

supervivencia a 5 años del 15-20% .¹ En España se espera para 2022 una incidencia de un total 2249 casos.²

Dentro del cáncer de esófago se describen dos histologías por un lado el carcinoma escamoso (ESC), al que nos referiremos en este informe de posicionamiento, y otro lado al adenocarcinoma (ADC). El ESC es el subtipo mayoritario (85% de los casos), frente al ADC que engloba al 15% de los casos. Ambas histologías obedecen a diferentes factores causales , así el ESC se relaciona con el tabaquismo y enolismo frente al ADC relacionado con la enfermedad de reflujo gastroesofágico y obesidad. Existe a su vez una diferente distribución geográfica en función de la histología, siendo más frecuente la histología ESC en el Sudeste asiático y el ADC en Europa.³

Centrándonos en enfermedad avanzada irresecable, recurrente o metastásica, la quimioterapia basada en platino y fluoropirimidinas ha representado el estándar de tratamiento de primera línea, con medianas de supervivencia global (SG) en torno a los 10 meses. A pesar de las diferencias entre ESC y ADC que se han expuesto previamente , ambas histologías se han tratado de un modo similar, y se han incluido conjuntamente en estudios Fase III, incluyéndose incluso en estudios de ADC gástrico y unión esófago-gástrica. ⁴

Disponemos de dos estudios que han modificado el estándar de tratamiento de primera línea del cáncer de esófago avanzado, recurrente y metastásico, incorporando la inmunoterapia a su tratamiento, uno de los cuales , Checkmate 648, será objeto de revisión en este informe de valoración.

El estudio Keynote 590 que valoró el papel de asociar a la primera línea de tratamiento de cáncer de esófago avanzado, recurrente o metastásico pembrolizumab a cisplatino y 5 fluorouracilo en pacientes con ADC y ESC de esófago y unión esófagogástrica (únicamente Siewert I) , demostrando un beneficio en toda la población explorada pero con una mayor magnitud de beneficio en el subgrupo con score combinado (CPS) ≥ 10 , lo que ha llevado a su aprobación por EMA en dicho contexto.⁵

El estudio Checkmate 648 evaluó el papel de la asociación de nivolumab/ipilimumab o nivolumab/quimioterapia frente a quimioterapia específicamente el el ESC en primera

línea de carcinoma de esófago avanzado,irresecable,recurrente o metastásico, y se discutirá con más detalle.⁶

Ambos estudios se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de los ensayos Fase III con inmunoterapia en cáncer de esófago

Nombre y población incluida	N	Biomarcador (específico para el objetivo primario)	Esquema tratamiento	SG (meses)	
KEYNOTE-590 Cáncer de esófago y UEG (SCC y ADC)	749	PD-L1 CPS ≥ 10	Pembro + quimio	13.5	HR 0.62 p < 0.001
			Quimio	9.4	
		SCC	Pembro + quimio	12.6	HR 0.72 p < 0.001
			Quimio	9.8	
		SCC & PD-L1 CPS ≥ 10	Pembro + quimio	13.9	HR 0.57 p < 0.001
			Quimio	8.8	
		ITT	Pembro + quimio	12.4	HR 0.73 p < 0.001
			Quimio	9.8	
Checkmate-648 Cáncer de esófago (SCC)	970	PD-L1 TPS $\geq 1\%$	Nivo + quimio	15.4	HR 0.54 P < 0.001
			Quimio	9.1	
			Nivo + ipi	13.7	HR 0.64 P 0.001
			Quimio	9.1	
		ITT	Nivo + quimio	13.2	HR 0.74 P 0.002
			Nivo + quimio	10.7	
			Nivo + ipi	12.7	HR 0.78 P 0.01

SCC: escamoso, ADC:adenocarcinoma, UEG: unión esófago-gástrica, Pac: pacientes, ITT: población con intención de tratar , Pembro: pembrolizumab, Nivo: nivolumab, ipi: ipilimumab, HR: riesgo relativo.

Dentro de los tratamientos de segunda línea de cáncer de esófago , disponemos de diferentes alternativas terapéuticas, que abarcan a la quimioterapia e inmunoterapia.

La evidencia de citotóxicos como paclitaxel, docetaxel e irinotecán procede de estudios Fase II y de extrapolación de estudios que englobaban ambas histologías.^{4,7}

Recientemente hemos asistido a la publicación de estudios Fase III con inmunoterapia en el tratamiento de segunda línea, demostrando beneficio en todos estos estudios a favor de la inmunoterapia frente a quimioterapia a elección del investigador, resumidos en la **tabla 2** con pembrolizumab, camrelizumab, nivolumab y tislelizumab, en pacientes sin tratamiento de inmunoterapia previo.⁸⁻¹¹

En Europa únicamente disponemos de la aprobación de nivolumab para el tratamiento de carcinoma ESC en segunda línea.

Tabla 2. Resumen de Fase III con inmunoterapia en segunda línea.

	KEYNOTE-181⁸	ATTRACTION-03⁹	RATIONALE-302¹⁰	ESCORT¹¹
N	628	419	512	448
Población	63% escamosos 62% no asiáticos	100% escamosos 4% no asiáticos	100% escamosos 21.3% no asiáticos	100% escamosos 100% Asiáticos
PD-L1	CPS >10/<10	TPS >1%/<1%	TAP >10%/<10%	TPS > 1%/<1%
Objetivo primario	SG CPS >10	SG ITT	SG ITT	SG ITT
SG ITT	7.1 vs. 7.1 meses HR 0.89 (0.75-1.05)	10.9 vs. 8.4 meses HR 0.77 (0.62-0.96)	8.6 vs. 6.3 meses HR 0.70 (0.57-0.85)	8.3 vs 6.2 HR 0.71 (0.57-0.87)
SG SCC	8.2 vs. 7.1 meses HR 0.78 (0.63-0.96)			
SG PD-L1	CPS >10 9.3 vs. 6.7 meses HR 0.69 (0.52-0.93) ESC CPS > 10 HR 0.64 (0.46-0.90)	TPS >1% HR 0.69 (0.51-0.94) TPS < 1% HR 0.84 (0.62-1.14)	TAP >10% 10.3 vs. 6.8 meses HR 0.54 (0.36-0.79) TAP <10% HR 0.82 (0.62-1.09)	TPS >1% 9.2 vs 6.3 HR 0.58 (0.42-0.81)
SLP	CPS >10 2.6 vs. 3 meses HR 0.73 (0.54-0.97)	ITT 1.7 vs. 3.4 meses HR 1.08 (0.87-1.34)	ITT 1.6 vs. 2.1 meses HR 0.83 (0.67-1.01)	ITT 1.9 vs 1.9 HR 0.69 (0.56-0.86)
SLP 12 meses	20.8% vs. 6.7%	12% vs. 7%	12.7% vs. 1.9%	10% vs NA
TR	--- CPS> 10: 21.5 vs. 6.1%	ITT: 19 vs. 22% ---	ITT: 20.3 vs. 9.8% TAP > 10: 28 vs. 11.7%	ITT : 21 vs 7%

SG: supervivencia global, SLP: supervivencia libre de progresión, RR tasa de respuestas, CPS: score combinado, TPS: porcentaje de células tumorales positivas para PD-L1 ; TAP: score positivo del área tumoral .

Nivolumab, Opdivo®, es un anticuerpo monoclonal humano, IgG4, que bloquea la interacción entre el PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Al unir estos ligandos al receptor de PD-1 que hay en las células T, inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas.

Ipilimumab , Yervoy ®, es un anticuerpo monoclonal (IgG1κ) anti-CTLA-4, aumentando la activación y proliferación de células-T.

4. EFICACIA

Diseño y Objetivos:

El estudio Checkmate 648 es un estudio Fase III, que randomizó 1:1:1 a pacientes con SCC de esófago avanzado irresecable o metastásico, ECOG 0-1, a recibir nivolumab (240 mg cada 2 semanas endovenoso combinado con quimioterapia -QT- (cisplatino 80 mg/m² día 1 y 5 Fluorouracilo 800 mg/m² días 1 a 5 en infusión endovenosa continua) cada 28 días , nivolumab (3 mg/kg cada 2 semanas) e ipilimumab (1mg/kg cada 6 semanas) o quimioterapia sola. Se administró tratamiento hasta porgresión o toxicidad o bien la combinación de nivolumab e ipilimumab por un máximo de dos años.

Tuvo dos objetivos primarios, SG y SLP evaluados mediante RECIST 1.1 por un comité independiente en población TPS (porcentaje de células tumorales positivas para PD-L1) $\geq 1\%$

Como objetivos secundarios SG, SLP y TR en el global de la población evaluada también por un comité independiente. A su vez disponía de objetivos exploratorios como son la duración de la respuesta, y la SG en función de TPS y CPS (score combinado que consta de la suma de la expresión de PD-L1 en células tumorales, linfocitos y macrófagos dividido por el total de células y multiplicado por 100).

Se randomizaron 970 pacientes (321 nivolumab/QT, 325 nivolumab/ipilimumab

y 324 QT sola). Un 70% de la población procedía de países asiáticos y un 49% presentó una expresión de PD-L1 evaluada mediante TPS $\geq 1\%$ del 49%.

La mediana de edad fue de 64 años, con un mayor porcentaje de varones incluidos y presentando el 51% de la población dos o más localizaciones metastásicas.

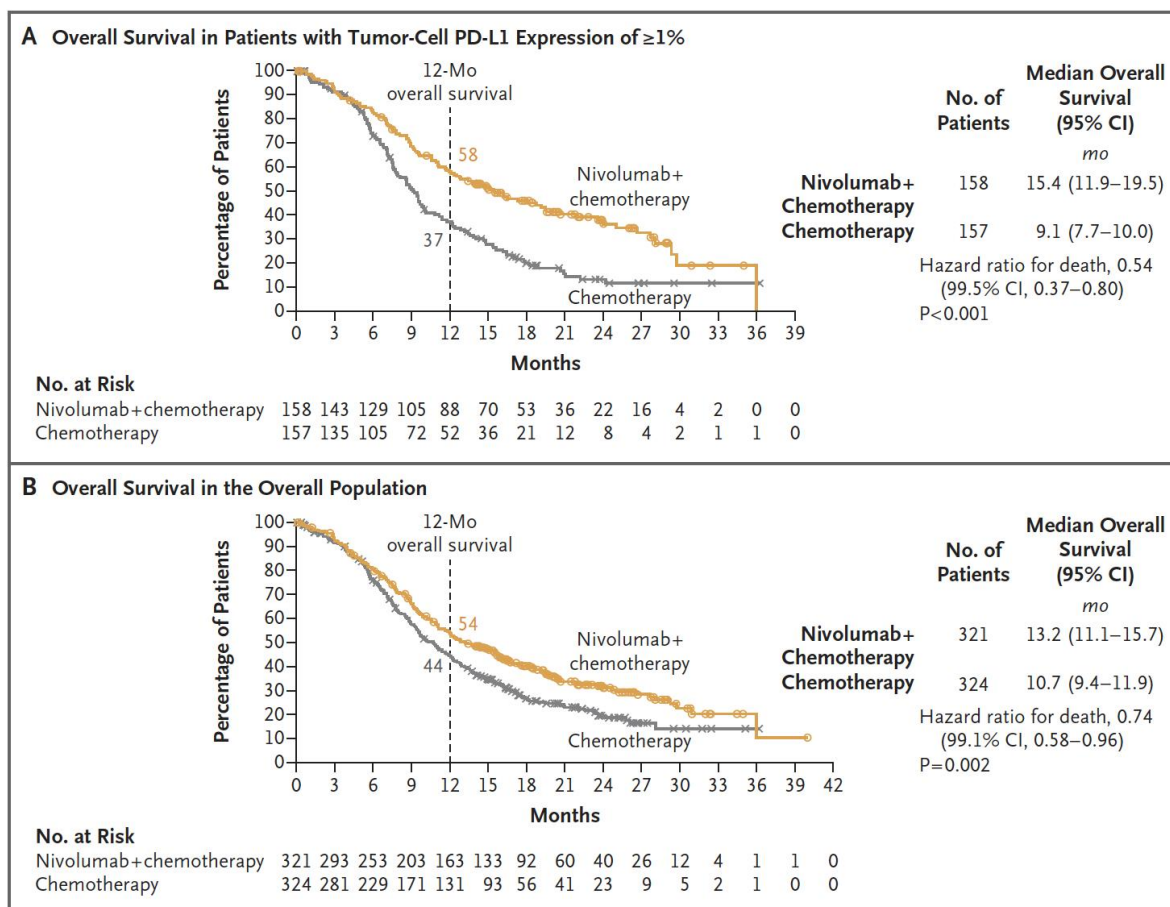
Resultados:

1. Nivolumab/QT vs QT

Con un seguimiento mediano de 13 meses la adición de nivolumab a quimioterapia demostró frente a quimioterapia un impacto significativo en la SG tanto en la población TPS $\geq 1\%$ como en el total de la población.

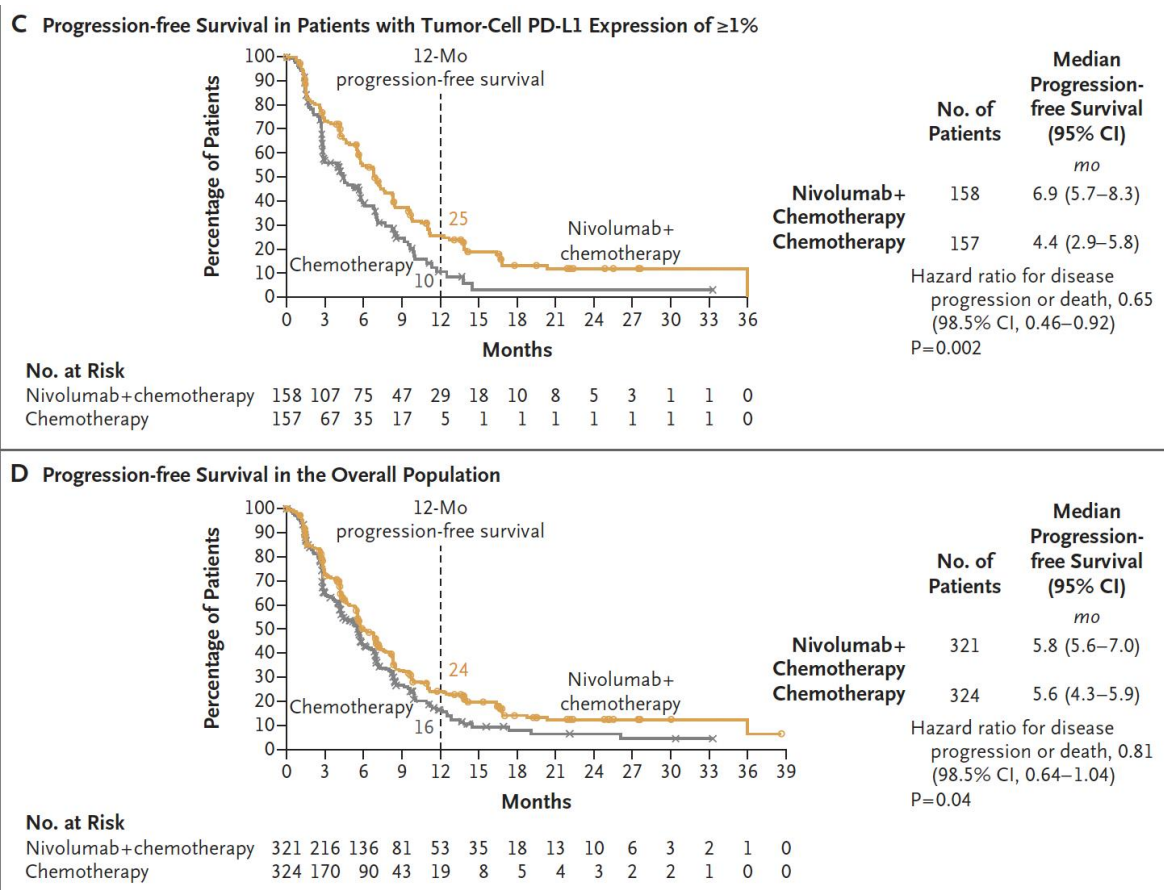
SG en TPS $\geq 1\%$ 15.4 meses nivolumab /QT (IC 95% , 11.9 -19.5) vs 9.1 meses QT (IC 95% , 7.7-10) , con una reducción del 46% del riesgo de muerte (HR 0.54. IC 99.5% 0.37-0.80, p:<0.001) y SG 13.2 meses en el total de la población para nivolumab/QT (IC 95% 11.1-15.7) vs 10.7 meses para QT (IC 95% 9.4-11.9) con una reducción del 26 % del riesgo de muerte (HR 0.74, IC 99.1% 0.58 -0.96,p=0.002). **Figura 1.**

Figura 1. SG en TPS $\geq 1\%$ y en el total de la población.



A su vez se demostró un impacto en la SLP significativo únicamente en la población $TPS \geq 1\%$ y no en el total de la población. SLP en $TPS \geq 1\%$ 6.9 meses nivolumab/QT (IC 95% 5.7-8.3) vs 4.4 meses para QT (IC 95% 2.9-5.8) con una reducción del riesgo de progresión del 35% (HR 0.65 IC 98.5% 0.46-0.92, $p=0.002$). **Figura 2.**

Figura 2. SLP en $TPS \geq 1\%$ y en el total de la población.



A su vez hubo una mayor TR para el brazo de la combinación tanto en TPS $\geq 1\%$ (53% vs 20%) como en el total de la población (47% vs 27%) con una mayor duración de la respuesta a favor también de la combinación.

2. Nivolumab/Ipilimumab vs QT

En términos de supervivencia global, se demostró un beneficio de la combinación de nivolumab/ipilimumab frente a QT en la población TPS $\geq 1\%$ y en el global de la población. En la población TPS $\geq 1\%$ se documentó una SG mediana 13.7 meses nivolumab /ipilimumab (IC 95% 11.2-17.0) vs QT 9.1 meses (IC 95% 7.7-10), con una reducción del riesgo de muerte del 36% (HR 0.64 IC 98.6% 0.46-0.90 , p=0.001). En el global de la población se documentó una SG de 12.7 meses para nivolumab/ipilimumab (IC 95% 11.3-15.5) vs 10.7 meses en la rama de quimioterapia (IC 95% 9.4-11.9) con una reducción del riesgo de muerte del 22% (HR 0.78 IC 98.2% 0.62-0.98, p=0.01). Sin embargo no hubo diferencia significativas en la SLP en la población TPS $\geq 1\%$, por lo que no se procedió a su análisis en el total de la población. **Figuras 3 y 4.**

Figura 3. SG de nivolumab /ipilimumab frente a QT en TPS $\geq 1\%$ y en el global de la población.

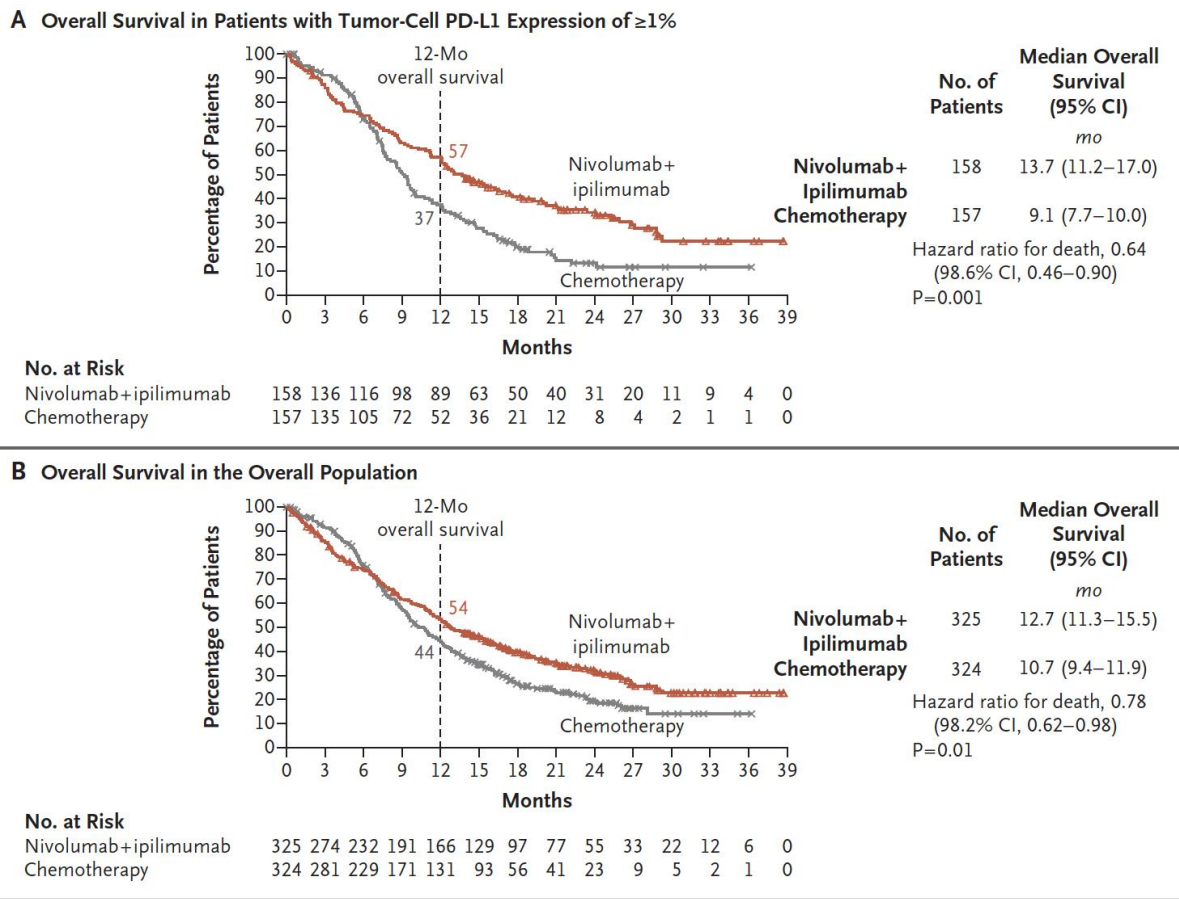
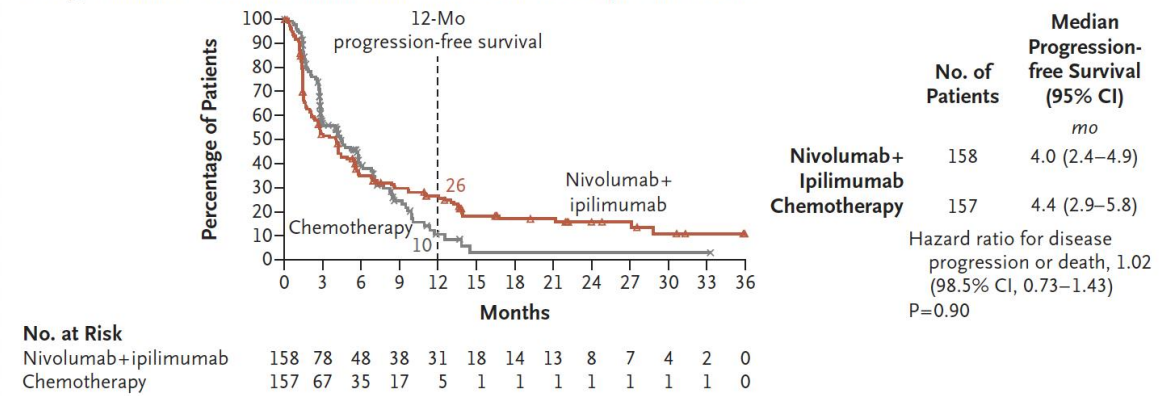
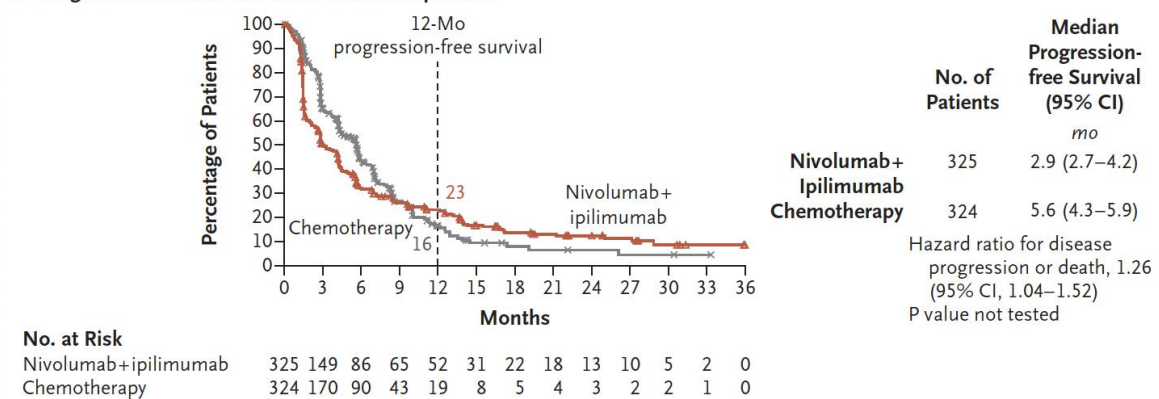


Figura 4. SLP de nivolumab/ipilimumab en TPS 1% y en el total de la población.

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



D Progression-free Survival in the Overall Population



Hubo a su vez una mayor RR para el brazo de nivolumab /ipilimumab frente a quimioterapia (35% vs 20%) , a su vez con una mayor duración de respuesta a favor del brazo de nivolumab/ipilimumab.

El estudio incluía un estudio de calidad de vida , mediante los scores FACT-E en los que se constata que se mantiene la calidad de vida durante el tratamiento con independencia del esquema empleado.**Figura 5.**

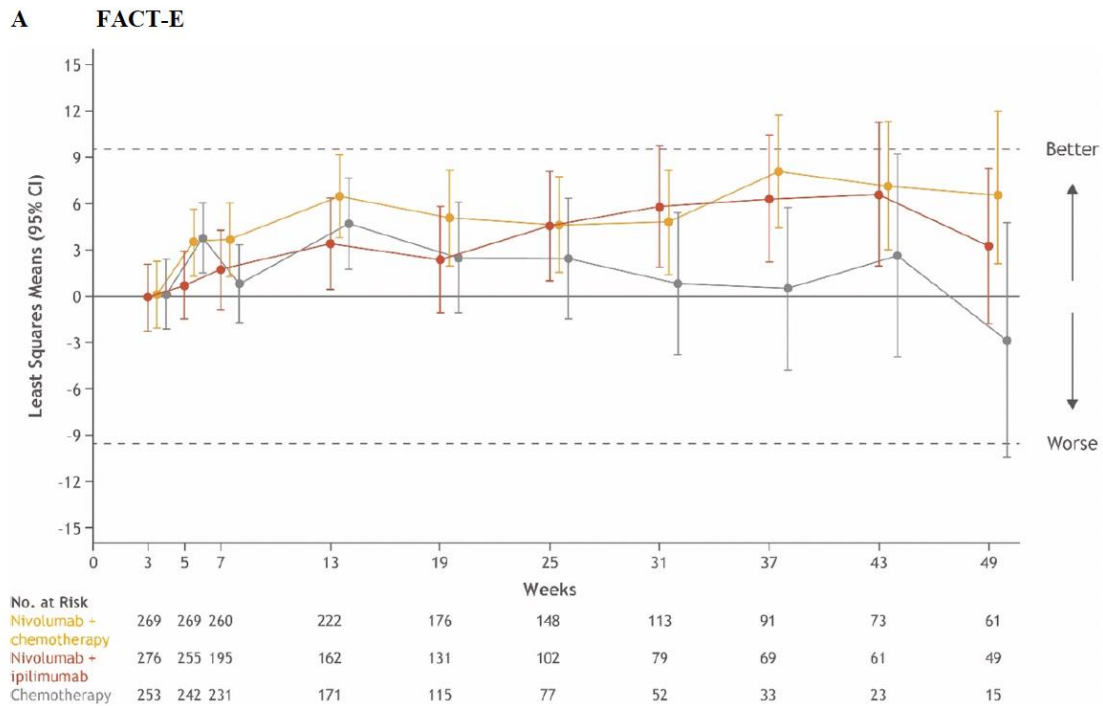


Figura 5. Escala FACT-E

5. SEGURIDAD

La mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses en el brazo de nivolumab/quimioterapia , 2.8 meses en el brazo de nivolumab e ipilimumab y de 3.4 meses en el brazo de quimioterapia sola. La incidencia de efectos adversos fue superior en el brazo de nivolumab/quimioterapia 47% frente a los que recibieron nivolumab e ipilimumab ,siendo del 32% o quimioterapia siendo el 36%, con una mayor gravedad a su vez para el brazo de nivolumab /quimioterapia 24% frente al 32 % para nivolumab e ipilimumab y el 16% para quimioterapia. Hubo un 2% de muertes tóxicas en cada brazo.

El perfil de efectos secundarios se resumen en la **tabla 3**.

	All treated, ^a n (%)	NIVO + chemo (n = 310)		NIVO + IPI (n = 322)		Chemo (n = 304)	
		Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Treatment-related AEs	Any TRAEs ^b	297 (96)	147 (47)	256 (80)	102 (32)	275 (90)	108 (36)
	Serious TRAEs ^b	74 (24)	57 (18)	103 (32)	73 (23)	49 (16)	38 (13)
	TRAEs leading to discontinuation ^{b,c}	106 (34)	29 (9)	57 (18)	41 (13)	59 (19)	14 (5)
	Treatment-related deaths ^d	5 (2) ^e		5 (2) ^f		4 (1) ^g	
	Select TRAEs ^a All treated, ^{b,c} n (%)	NIVO + chemo (n = 310)		NIVO + IPI (n = 322)		Chemo (n = 304)	
		Any grade	Grade 3-4 ^d	Any grade	Grade 3-4 ^d	Any grade	Grade 3-4
Treatment-related AEs with potential immunologic aetiology	Endocrine	36 (12)	4 (1)	88 (27)	19 (6)	1 (< 1)	0
	Gastrointestinal	64 (21)	7 (2)	38 (12)	5 (2)	47 (15)	7 (2)
	Hepatic	32 (10)	7 (2)	42 (13)	14 (4)	12 (4)	2 (< 1)
	Pulmonary	18 (6)	2 (< 1)	26 (8)	9 (3)	2 (< 1)	0
	Renal	74 (24)	7 (2)	8 (2)	2 (< 1)	57 (19)	5 (2)
	Skin	54 (17)	1 (< 1)	110 (34)	13 (4)	11 (4)	0

Tabla 3. Resumen de efectos secundarios.

6. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

La combinación de nivolumab con quimioterapia o nivolumab e ipilimumab ha sido catalogada con escala de beneficio clínico de ESMO-MCBS v1.1 de 4.¹²

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 ≤ 12 meses, con el cuestionario 2a.

Los resultados del estudio Fase III Checkmate 648 demuestran:

- SG en TPS ≥1% 15.4 meses para la rama de nivolumab /QT (IC 95% , 11.9 -19.5)
- SG en TPS ≥ 1% 9.1 meses para la rama de QT (IC 95% , 7.7-10)
- SG en TPS 1% 13.7 meses para la rama de nivolumab /ipilimumab (IC 95% 11.2-17.0)
- Ganancia de 4.6 meses con una HR 0.64 (IC 98.6% 0.46-0.90)
- Se mantiene la calidad de vida.

Aplicación ESMO-MCBS v1.1

Grado 4, dado que hay una ganancia en supervivencia de 4.6 meses (HR ≤0.65 y ganancia ≥3 meses).

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 .

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La combinación de nivolumab y quimioterapia con cisplatino y 5 Fluorouracilo y la combinación de nivolumab e ipilimumab representan un nuevo estándar en el tratamiento de primera línea para pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago, avanzado, irresecable, recurrente o metastásico con expresión de células tumorales PD-L1 $\geq 1\%$.

Discusión de la Evidencia:

En vistas a los resultados , estamos ante un estudio Fase III cuyo brazo comparador es el tratamiento estándar de quimioterapia para población ESC como es el cisplatino y fluorouracilo. Existe un beneficio en SG en un subgrupo definido por un biomarcador predictivo de respuesta como es la población TPS $\geq 1\%$, y se mantiene la calidad de vida. Uno de los retos a la hora de implantar este tratamiento viene de la mano de identificar pacientes candidatos a la combinación de nivolumab e ipilimumab (doble inmunoterapia) y aquellos candidatos a inmunoterapia y quimioterapia. En el brazo de doble inmunoterapia existe un cruce de curvas a los 6 meses , balanceando el beneficio del tratamiento hacia el doble bloqueo, con lo que existe una población a identificar que es la que podría perder una oportunidad terapéutica en esos 6 meses al no iniciar tratamiento con quimioterapia de inicio. Este hallazgo se demuestra tanto en pacientes con TPS $\geq 1\%$ como en el global de la población. A su vez esto se refleja en la SLP que no es significativa al comparar nivolumab/ipilimumab tanto en población global como en TPS $\geq 1\%$. Sin embargo la duración de respuesta es superior numéricamente para el brazo de nivolumab/ipilimumab frente al brazo de nivolumab/quimioterapia (11.8 meses vs 8.4 meses en TPS $\geq 1\%$ y 11.1 meses vs 8.2 meses en el total de la población), reforzando la necesidad de identificar los sujetos candidatos al doble bloqueo.

En vistas a todo lo expuesto sería una opción más garantista el iniciar tratamiento con nivolumab/quimioterapia en este subgrupo con TPS $\geq 1\%$, con objeto de no asistir a una pérdida de oportunidad por parte de los pacientes, y a su vez trabajar en la búsqueda de biomarcadores predictivos de respuesta, que nos identifiquen a esa población.

La siguiente cuestión procede del biomarcador empleado, TPS positividad en célula tumoral, cuando en otros estudios de nivolumab se ha demostrado el CPS como un buen biomarcador predictivo de eficacia. En este trabajo los resultados apuntan a una mayor capacidad de discriminación de la mano de TPS. El análisis de CPS se contempló como un análisis exploratorio en este estudio, siendo superior a 1 en el 91% de los casos. Ello

refuerza el que no existe una relación lineal entre TPS y CPS al medir expresiones en células diferentes. Se obtuvo una SG de 13.8 meses para el subgrupo $CPS \geq 1$ para el brazo de nivolumab/quimioterapia (HR 0.69 IC 95% 0.56-0.84) frente a 12.7 meses para el brazo de nivolumab e ipilimumab (HR 0.76 IC 95% 0.62-0.93) comparado con quimioterapia sola con 9.8 meses. En vistas a lo expuesto parece mejor biomarcador predictivo de eficacia en este contexto el TPS para el subgrupo ESC y CPS para ADC. Todo ello nos obliga a que tenemos que conocer en mayor profundidad dichos biomarcadores, porcentaje de positividad en población real, concordancia entre los diferentes anticuerpos empleados y papel en cada subtipo histológico entre otros.

Queda por definir no obstante el subgrupo de población candidata de inicio a la combinación con nivolumab e ipilimumab, al observarse en este subgrupo de pacientes que no hay beneficio en SLP y que asistimos a un cruce de curvas a los 6 meses con la consiguiente pérdida de oportunidad para este subgrupo de pacientes.

Dada la aprobación de inmunoterapia en segunda línea y la aprobación en primera línea en un futuro deberemos definir cuál es la secuencia óptima terapéutica.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. Gut. 2020 Sep;69(9):1564-1571. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321600. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606208.
4. Fernández-Montes A, Alcaide J, Alsina M, Custodio AB, Franco LF, Gallego Plazas J et al. SEOM-GEMCAD-TTD Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2021). Clin Transl Oncol. 2022 Apr;24(4):658-669. doi: 10.1007/s12094-022-02801-2. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35347573; PMCID: PMC8986732.

5. 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*. 2021 Aug 28;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4. Erratum in: *Lancet*. 2021 Nov 20;398(10314):1874. PMID: 34454674.
6. 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 Feb 3;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380. PMID: 35108470.
7. Yamamoto S, Kawakami H, Kii T, Hara H, Kawabata R, Kawada J et al. Randomized phase II study of docetaxel versus paclitaxel in patients with esophageal squamous cell carcinoma refractory to fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy: OGS1201. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;154:307-315. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.035. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34311300.
8. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 10;38(35):4138-4148.
9. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6. Epub 2019 Sep 30. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):e613.
10. Shen L, Kato K, Kim SB, Ajani JA, Zhao K, He Z et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;JCO2101926. doi: 10.1200/JCO.21.01926. Epub ahead of print. PMID: 35442766.
11. Huang J, Xu J, Chen Y, Zhuang W, Zhang Y, Chen Z et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic

oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020 Jun;21(6):832-842. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30110-8. Epub 2020 May 13. PMID: 32416073.

12. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-323-1>

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

14. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

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