

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V2/52-2021

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastásico irreseccable tras una quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidina y platino

Fecha de publicación: 28 de marzo de 2022

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago (CE) según estimaciones de GLOBOCAN 2021, se sitúa en noveno lugar mundial respecto a incidencia (excluyendo los tumores de piel no melanomas), representando el 3,1% de todos los tumores, y el sexto en mortalidad en 2020(1). En España, la incidencia estimada para 2020 es de 2.368 casos, situándose en vigésimo lugar de los tumores sólidos, siendo más frecuente en hombres (entre 3 y 10 veces según el área) y con una mortalidad de 738 casos en el primer semestre de 2020 (2). La tasa estandarizada por edad por 100.000 en 2020 entre hombres y mujeres fue de 9,3 y 3,6, respectivamente (3). El riesgo aumenta con la edad, siendo la media de 67 años en el momento del diagnóstico. Su incidencia presenta grandes variaciones geográficas, siendo las áreas con prevalencia más elevadas el sudeste de África, Irán, India y China con unas tasas de incidencia de hasta 20-30 casos/100.000 habitantes. A pesar de los recientes avances en su diagnóstico y tratamiento, el pronóstico sigue siendo pobre, con una supervivencia a 5 años inferior al 20% (4).

En España el CE es el quinto tumor más frecuente del aparato digestivo (por detrás del cáncer colorrectal, gástrico, hepático y pancreático). La incidencia de CE en España estimada para 2020 es de 2.383 casos (1.908 en varones y 475 en mujeres) (2). En 2018 se notificaron 1.824 muertes (1.524 en hombres y 300 en mujeres) en España (2).

Los dos subtipos histológicos principales del CE, que representan el 90%, son el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas, que se diferencian por su patogenia, localización del tumor y pronóstico (5). La mayoría de los carcinomas de células escamosas de esófago (CCEE) se localizan en el tercio medio, mientras que el adenocarcinoma es más frecuente en el tercio distal del esófago (6). El CCEE es el más frecuente, en especial en los países orientales, en Europa del Este y Asia (7), y representa aproximadamente el 60% de todos los casos de CE diagnosticados en Europa. Alrededor del 40% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica (8, 9).

Los principales factores de riesgo de CCEE son el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol (10), a diferencia del adenocarcinoma 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 (8, 9).

Se consideran factores pronósticos, más allá de la clasificación por estadios según el sistema TNM y las características histológicas de la enfermedad, el grado de diferenciación, así como la localización del tumor primario, el estado nutricional, el estado funcional del paciente (PS, *performance status*, por sus siglas en inglés) y las comorbilidades.

El objetivo del tratamiento del CCEE en estadio avanzado y metastásico (estadio IV) es el alivio de los síntomas, la mejora de la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Las opciones de tratamiento dependen de la situación clínica y las comorbilidades del paciente. Los pacientes con buen estado funcional, generalmente se tratan con intención paliativa con quimioterapia en combinación basada en platino y una fluoropirimidina (doble de platino) (5, 7), o el mejor tratamiento de soporte (BSC, *best supportive care*, por sus siglas en inglés) y tratamientos localizados, como radioterapia (incluida radiación externa o braquiterapia), o terapias endoscópicas, como stents, y cirugía paliativa para el tratamiento sintomático de la obstrucción y la disfagia (5), si bien, no hay un tratamiento sistémico que se pueda considerar estándar. No hay terapias aprobadas en Europa para pacientes que progresan más allá de la terapia de primera línea, si bien, la quimioterapia con un solo agente es una opción en segunda línea (5, 7). Las guías clínicas recomiendan la monoterapia con taxanos (docetaxel o paclitaxel) (5, 7) y en práctica clínica son actualmente una opción en el entorno de segunda línea (11, 12). Recientemente, se ha autorizado nivolumab en segunda y sucesivas líneas de tratamiento, tras fracaso de la quimioterapia de primera línea.

Cualquiera que sea la opción de tratamiento considerada, ésta deberá de ir acompañada de soporte nutricional, control analgésico, mantener la función de deglución, prevención de la hemorragia, apoyo psicológico y psicosocial, así como todas aquellas circunstancias que puedan impactar en la calidad de vida del paciente (5, 13).

En la tabla 1 del anexo se muestran las opciones de tratamiento con sus características diferenciales comparadas.

## NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Nivolumab en monoterapia ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con CCEE irreseccable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidina y platino. El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento (14).

La dosis recomendada de nivolumab es 240 mg cada 2 semanas por vía intravenosa durante 30 minutos. No se recomienda ni escalada ni reducción de la dosis. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Nivolumab se presenta como un concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión en viales de 4 ml y 10 ml.

### Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con 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, podría ser expresado 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, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2 (14).

### Eficacia (14-17)

La eficacia y seguridad de nivolumab en monoterapia para el tratamiento del CCEE irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, fue evaluada en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (ONO-4538-24/CA209473, ATTRACTION-3), de superioridad frente a comparador activo (docetaxel o paclitaxel). El ensayo incluyó pacientes adultos ( $\geq 20$  años) con progresión de la enfermedad, refractarios o intolerantes a un régimen de quimioterapia combinado basado en fluoropirimidina y platino. Los pacientes tenían que tener al menos una lesión medible según los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST versión 1.1, estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 o 1 y con esperanza de vida de al menos 3 meses. Este ensayo incluyó pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del estudio pacientes que eran refractarios o intolerantes al tratamiento con taxanos, pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales activas, pacientes con enfermedad autoinmune activa, o condición médica que requiriese tratamiento

sistémico de inmunosupresión y pacientes con una invasión aparente del tumor en los órganos adyacentes al esófago (p. ej., aorta o tracto respiratorio). Tampoco se incluyeron en el estudio pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis o tromboembolismo en los 6 meses previos a la aleatorización, pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular no controlada o significativa, con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar o neumonitis por radiación, ni pacientes con diverticulitis concurrente o enfermedad ulcerosa gastrointestinal sintomática, con derrame pleural, pericárdico o ascitis que requiriese tratamiento.

Un total de 419 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir nivolumab 240 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=210) o quimioterapia basada en taxanos (n=209) a elección del investigador: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante al menos 60 minutos cada 3 semanas (n=65) o paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 60 minutos una vez a la semana durante 6 semanas seguido de un período de descanso de dos semanas (n=144). La elección del tratamiento del grupo control con docetaxel o paclitaxel la realizó el investigador previo a la aleatorización. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, evaluada por el investigador de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1, o hasta toxicidad inaceptable. No se permitieron reducciones de dosis para nivolumab. Si se permitieron para paclitaxel y docetaxel.

A elección del investigador, se permitió continuar el tratamiento en ambos brazos del estudio (nivolumab o quimioterapia) más allá de la progresión, si el paciente presentaba beneficio clínico.

La aleatorización fue estratificada por región geográfica (Japón vs. resto del mundo), número de órganos con metástasis ( $\leq 1$  vs.  $\geq 2$ ) y por la expresión de PD-L1 en el tumor ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$  o desconocida).

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante 1 año y, a partir de entonces, cada 12 semanas.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) definida como el porcentaje de pacientes cuya mejor respuesta global era una respuesta completa confirmada (RC) o una respuesta parcial (RP) según criterios RECIST 1.1 y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por el investigador. Otras variables secundarias fueron la tasa de control de la enfermedad (TCE) definida como el porcentaje de pacientes con mejor respuesta global evaluada como RC, RP o enfermedad estable (EE), la duración de la respuesta (DR) definida como el tiempo entre la primera respuesta confirmada (RC o RP) y progresión documentada, o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero, y el tiempo de respuesta (TTR). También se estudió la expresión de PD-L1 en células tumorales como biomarcador predictivo de SG. La expresión de PD-L1 en el tumor se determinó utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 *pharmDx*. Otra variable exploratoria fue la calidad de vida relacionada con la salud, utilizando los cuestionarios EQ-5D-3L y EQ-5D-VAS.

El análisis de eficacia principal (SG) se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). Las variables secundarias siguieron un análisis jerarquizado.

Las características basales de los pacientes, en general, estuvieron equilibradas entre los dos brazos de tratamiento, excepto en la edad de los pacientes. La mediana de edad fue de 65 años (rango: 33 a 87 años), el 53% tenía  $\geq 65$  años (46,7% grupo de nivolumab vs. 66,7% grupo con docetaxel y 55,6% grupo con paclitaxel), el 10% tenía  $\geq 75$  años (6,7% grupo de nivolumab vs. 10,8% grupo con docetaxel y 14,6% grupo con paclitaxel). El 86,9% eran hombres, el 95,7% eran asiáticos y el 4,3% eran de raza blanca. El 65,4% eran japoneses vs. 34,6% resto del mundo. El estado funcional basal ECOG fue 0 (49,6%) o 1 (50,4%). El 81,1% de los pacientes tenían enfermedad en estadio IV y en el 45,8% enfermedad recurrente, y el 57% presentaban  $\geq 2$  metástasis. El 48,2% de los pacientes presentaban expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  y el 51,8% PD-L1  $< 1\%$  o indeterminada. De los 18 pacientes de raza blanca, en el grupo de nivolumab 4/9 (44,4%) eran hombres frente a 8/9 pacientes (88,9%) del grupo de control.

Un total de 127 pacientes tuvieron resultados de inestabilidad de microsatélites (MSI de sus siglas en inglés *microsatellite instability*) válidos, 64 en el grupo de nivolumab y 63 en el grupo control. No se identificaron pacientes con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H), todos los pacientes con resultados válidos de MSI tenían tumores que eran MSI-estables (MSS).

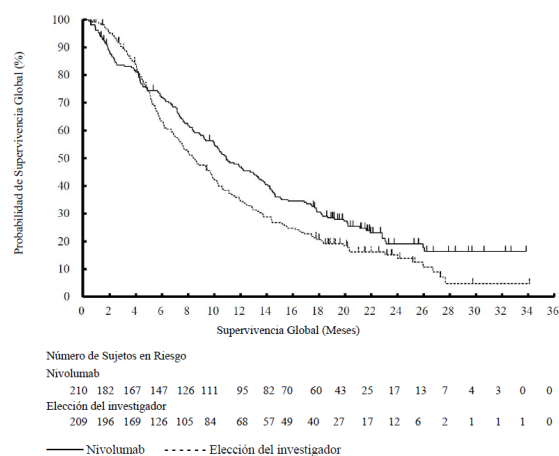
Según el protocolo del ensayo, todos los pacientes debían ser refractarios o intolerantes a un tratamiento de quimioterapia previo a base de fluoropirimidina y platino. En el grupo de nivolumab vs. grupo control el 100,0% vs. 98,6%, habían recibido quimioterapia previa con fluoropirimidina y el 98,1% vs. 99,5% habían recibido quimioterapia previa con platino. La fluoropirimidina utilizada con más frecuencia fue el 5-fluorouracilo (96,7% en el grupo de nivolumab, 96,2% en el grupo de control), mientras que el agente a base de platino fue cisplatino (88,1% en el grupo de nivolumab, 90,4% en el grupo de control). La mediana de regímenes previos fue de 1,0 tanto para el grupo de nivolumab como para el de control. En el grupo de nivolumab, el 65,7%, 25,2% y 9,0% de los pacientes habían recibido 1, 2 y  $\geq 3$  regímenes previos, respectivamente. En el grupo de control, el 67,5%, 27,3% y 5,3%, respectivamente. Un 6,2% vs. 7,7% de los pacientes del grupo de nivolumab y control, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con taxanos, un 24,3% vs. 24,4% quimiorradioterapia concomitante previa, respectivamente. Respecto al tratamiento posterior, un 53,3% vs. 47,4% de los pacientes del grupo de nivolumab y control, respectivamente, recibieron tratamiento antineoplásico sistémico, siendo el más frecuente un taxano (47,6% en el grupo de nivolumab y al 20,6% del grupo de control), y quimioterapia basada en fluoropirimidinas (11,4% vs. 18,7%, respectivamente). Se administró inmunoterapia a un paciente (0,5%) en el grupo de nivolumab y a 13 pacientes (6,2%) en el grupo control. Un 14,3% vs. 11,0% recibieron radioterapia posterior y un 3,3% vs. 7,2% cirugía, respectivamente.

En el momento del corte de datos (12-noviembre-2018), la mediana de seguimiento para la SG era de 10,5 meses en el grupo de nivolumab y de 8,0 meses en el grupo de quimioterapia, con menor número de eventos de muertes en el grupo de nivolumab (160 [76,2%] sujetos) en comparación con el grupo de control (173 [82,8%] sujetos). Con un seguimiento mínimo (tiempo desde aleatorización del último participante hasta momento del corte de datos) de 17,6 meses, nivolumab demostró una SG superior a la del grupo control (docetaxel o paclitaxel). La mediana de SG fue de 10,9 meses (IC 95% 9,23, 13,34) en el grupo de nivolumab y de 8,4 meses (IC95%: 7,20, 9,86) en el grupo control (mediana de SG de 7,62 meses (IC del 95%: 6,11, 10,68) en el grupo de docetaxel y 8,51 meses (IC del 95%: 6,87; 9,89) en el grupo de paclitaxel), con un HR de 0,77 (IC del 95%: 0,62-0,96;  $p=0,0189$ ) para nivolumab respecto al grupo control, HR de 0,78 (IC del 95%: 0,56, 1,07) del grupo de nivolumab respecto al grupo con docetaxel y HR de 0,76 (IC del 95%: 0,60, 0,97), del grupo de nivolumab respecto al grupo con paclitaxel. Las tasas de SG a los 12 meses fueron del 46,9% (IC 95%: 39,9; 53,5) vs. 34,4% (IC 95%: 27,8; 40,9) en el grupo de nivolumab y control, respectivamente y la tasa de SG a los 18 meses del 30,5% (IC 95%: 24,4; 36,9) vs. 20,7% (IC95%: 15,4; 26,6), respectivamente.

Las curvas de Kaplan-Meier de SG mostraron un cruce temprano de las curvas, aproximadamente a los 5 meses (figura 1), con mayor proporción de muertes tempranas en los primeros 2,5 meses en el brazo de nivolumab (32/210, 15,2%) comparado con el brazo de quimioterapia (15/209, 7,2%), si bien, no se pudieron identificar factores específicos asociados a las mismas. Para evaluar cualquier efecto asociado con el cruce de las curvas de SG, se realizó un análisis post-hoc en el que se evaluó la diferencia de los tratamientos sobre la supervivencia global, usando un test log-rank ponderado de la familia Fleming-Harrington  $G(\rho-\gamma)$  con un valor  $\rho$  de 1 y un valor  $\gamma$  de 1,26 teniendo en cuenta el efecto de no proporcional de los riesgos (16).

Cuarenta y seis (21,9%) y 31 (14,8%) pacientes en el grupo de nivolumab y control, respectivamente, continuaban en el estudio, en tratamiento o en seguimiento, a fecha de corte de datos de 12-noviembre-2018.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SG (ATTRACTION-3, ONO-4538-24/CA209473) (13)



La TRO evaluada por el investigador utilizando criterios RECIST v1.1, en el grupo de nivolumab fue 33/171 (19,3%) vs. 34/158 (21,5%) en el brazo control;  $p=0,6323$ , no estadísticamente significativa, por lo que, de acuerdo con el orden jerárquico establecido en el ensayo, la significación de la SLP no se realizó formalmente, aunque no mostró beneficio (HR=1,08 [IC 95% 0,87-1,34]; mediana SLP 1,68 meses en el grupo nivolumab vs. 3,35 meses en el grupo control). La mediana de la DR (evaluada por el investigador) fue de 6,93 meses (IC del 95%: 5,39; 11,14) para los 33 pacientes que respondieron en el grupo de nivolumab frente a 3,91 meses (IC del 95%: 2,79; 4,17) para los 34 pacientes respondedores en el grupo control. La mediana del TTR fue de 2,60 meses (rango: 1,2 a 6,5) en el grupo de nivolumab y de 1,48 meses (rango: 1,2 a 5,6) en el grupo control.

Los principales resultados y variables de eficacia se muestran en la tabla 2 del anexo.

La variable exploratoria calidad de vida relacionada con la salud utilizando los cuestionarios EQ-5D-3L y el EQ-VAS se evaluó post hoc, y favorecieron al grupo que recibió nivolumab respecto a los pacientes que recibieron docetaxel o paclitaxel. Las tasas de cumplimiento de los cuestionarios fueron altas (> 85% hasta la semana 42, sin embargo, el número absoluto de cuestionarios EQ-5D-3L completados en el grupo de control disminuyó a 20 (10%) y 13 (6%) a la semana 36 y semana 42, respectivamente).

Se realizaron análisis de sensibilidad, con resultados consistentes con el análisis principal.

*Análisis de subgrupos*

En las figuras 2 y 3 se presentan el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la SG en la población de pacientes ITT.

Figura 2. Forest plot del análisis de subgrupos para SG en la población ITT del estudio ATTRACTION-3 (14)

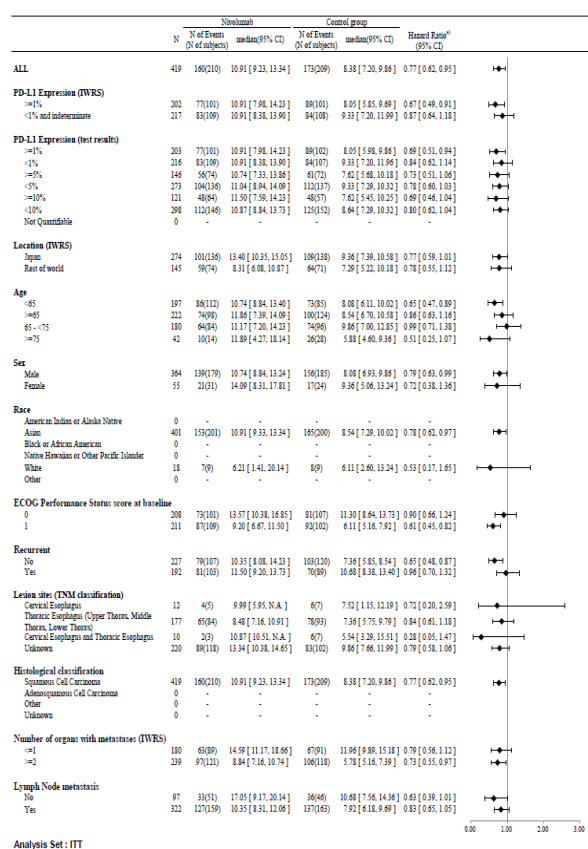
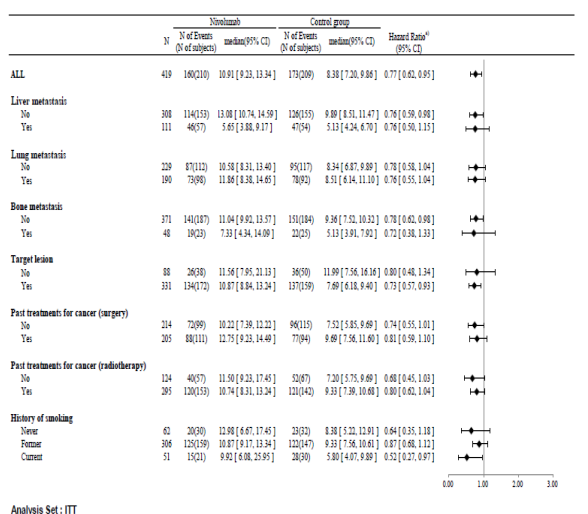


Figura 3. Forest plot del análisis de subgrupos para SG en la población ITT del estudio ATTRACTION-3 (continuación) (14)



a) Las razones de riesgo se estimaron utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado

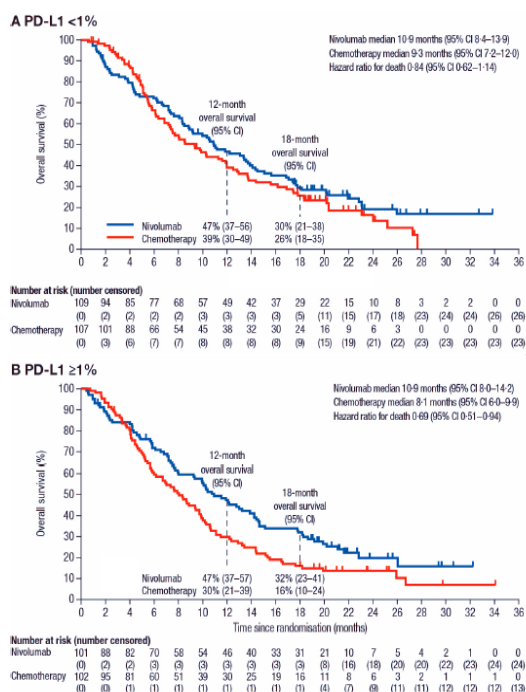
Nota: La expresión PD-L1 (resultados de la prueba) se refiere a los resultados de la prueba de informe de casos (*case report form*, CRF, por sus siglas en inglés).

Se evaluó la interacción de los subgrupos preespecificados para la SG utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado multivariado. Las covariables que se consideraron con interacción con un grupo de tratamiento ( $p < 0,15$ ) fueron ECOG basal, enfermedad recurrente y antecedentes de tabaquismo.

De 419 pacientes incluidos en el estudio, el 48,2% tenía una expresión de PD-L1 en el tumor  $\geq 1\%$  y el 51,8% expresión de PD-L1 en el tumor  $< 1\%$ . En pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ , la mediana de SG fue de 10,9 y 8,1 meses para el grupo de nivolumab y control, respectivamente (HR 0,69; IC del 95%: 0,51; 0,94) y en pacientes con expresión negativa de PD-L1  $< 1\%$ , la mediana de supervivencia fue de 10,9 y 9,3 meses, respectivamente (HR 0,84; IC del 95%: 0,62; 1,14). En la figura 4 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de SG para la población con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  y PD-L1  $< 1\%$ . No se encontró interacción en el análisis de interacción para la SG según la expresión de PD-L1 (con un corte del 1%) con el grupo de tratamiento ( $p=0,3763$ ).

La mediana de DR en el subgrupo de pacientes con expresión de PD L1  $\geq 1\%$  fue de 7,00 meses (IC del 95%: 5,09, NA) para los pacientes con nivolumab y de 4,17 meses (IC del 95%: 2,79; 5,78) en los pacientes del grupo control. En pacientes con expresión de PD L1  $< 1\%$ , la mediana de DR fue de 5,59 meses (IC del 95%: 2,86; 9,03) para los pacientes con nivolumab y de 2,96 meses (IC del 95%: 2,63; 4,01) para los pacientes del grupo control.

**Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de la SG en pacientes con expresión tumoral de PD-L1  $< 1\%$  (A) y PD-L1  $\geq 1\%$  (B) (16).**



*Limitaciones, validez y utilidad práctica*

Las limitaciones del ensayo pivotal, que podrían afectar a la validez interna y externa del estudio y a su utilidad en práctica clínica, fueron la escasa representación de población occidental en el estudio (sólo 18/419 pacientes (4,3%) eran de raza blanca), hubo 4 pacientes del grupo de nivolumab con desviaciones importantes del protocolo y no se cumplieron las normas de buena práctica clínica (BPC) (18) en 6 de los 90 centros participantes en el estudio (31 pacientes). Por otra parte, se trata de un estudio abierto, sujeto a sesgos y puede afectar a la validez de las variables secundarias TRO, SLP, DR, TTR y también a la valoración de la calidad de vida. No obstante, el cegamiento de los brazos de tratamiento hubiera sido difícil por las diferentes pautas de administración y toxicidad de la quimioterapia e inmunoterapia. En este sentido, hubiera sido deseable que la evaluación de las respuestas las hubiese realizado un comité independiente de evaluación ciego, que minimizara este sesgo. La SG fue el criterio de valoración principal del estudio, que desde un punto de vista clínico y metodológico se considera una variable robusta, en particular para la población de pacientes objetivo.

En general, los datos demográficos y otras características basales estaban razonablemente bien equilibrados entre ambos grupos de tratamiento, pero hubo algunas excepciones. En comparación con los pacientes del grupo control, los pacientes del grupo de nivolumab eran más jóvenes, tenían una mediana de tiempo desde el diagnóstico

hasta el tratamiento ligeramente más larga, y una mayor proporción de pacientes tenían enfermedad recurrente, cirugía previa, una resección R0 y radioterapia previa. El ajuste univariante para estos factores mostró efectos del tratamiento consistentes con el análisis primario de la SG. Por lo tanto, los ligeros desequilibrios observados en los factores basales no parecen tener un impacto relevante en la variable principal. Además, se llevó a cabo un análisis multivariante que incorporaba todas las características basales que no estaban completamente equilibradas entre ambos brazos de tratamiento y este análisis también apoyó el resultado del análisis primario de la SG. Dado que la población del ensayo era mayoritariamente de raza asiática (95,7%), el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en su evaluación solicitó asesoramiento a un comité de expertos, al objeto de determinar si los resultados del estudio eran extrapolables entre regiones y aplicables a la población de pacientes y la práctica médica de la UE. El comité concluyó que no había razones para pensar que los resultados no serían extrapolables a la población europea desde un punto de vista cualitativo, aunque no se podían excluir diferencias cuantitativas.

Para determinar si la manipulación de datos de 31 pacientes condicionaba los resultados finales del estudio, se llevó a cabo un análisis de eficacia excluyendo del análisis de eficacia estos 31 pacientes (ITT-31) y los resultados fueron similares a los de la población global del estudio (ITT). La mediana de SG fue de 11,17 meses (IC del 95%: 9,99; 13,73) en el grupo de nivolumab y de 8,54 meses (IC del 95%: 7,20; 9,89) en el grupo control (HR 0,79 [IC del 95%: 0,63, 0,99];  $p = 0,0381$ ). La TRO fue del 20,3% (IC del 95%: 14,3; 27,4) y del 22,1%; (IC del 95%: 15,8, 29,7) en el grupo de nivolumab y control respectivamente (odds ratio 0,88 [IC del 95%: 0,51, 1,52];  $p = 0,6490$ ). La mediana de la SLP fue de 1,84 meses (IC del 95%: 1,54; 2,83) frente a 3,75 meses (IC del 95%: 3,02; 4,21), respectivamente (HR 1,07; IC del 95%: 0,86; 1,34).

#### *Evaluaciones por otros organismos*

La evaluación del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomienda el tratamiento con nivolumab en CCEE irreseccable avanzado o recurrente en pacientes que han recibido tratamiento previo, tras un acuerdo comercial (19). También se ha publicado una evaluación negativa del Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) al considerar que el ensayo ATTRACTION-3 es inadecuado para la evaluación del beneficio añadido de nivolumab en la presente indicación terapéutica, ya que el mejor tratamiento de soporte, que consideran el comparador más adecuado, no se aplicó de forma adecuada en el brazo de control del estudio (20).

#### **Seguridad (15)**

Los datos de seguridad para la indicación en CCEE irreseccable avanzado o recurrente metastásico se basan en los resultados de pacientes que recibieron al menos una dosis

del tratamiento asignado en el estudio pivotal CA209473 (ATTRACTION-3). A fecha de corte de datos del 12 de noviembre de 2018, 417 de los 419 pacientes aleatorizados (209 pacientes en el grupo de nivolumab y 208 pacientes en el grupo de control [65 en el grupo de docetaxel y 143 en el grupo de paclitaxel]) recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado. No se permitieron reducciones de dosis con nivolumab. En el 84,1% de los pacientes del brazo control se redujo la dosis. El retraso en la administración de alguna dosis fue mayor en el grupo control (63,9%), siendo por acontecimientos adversos (AA) en el 27,3% de los pacientes del grupo de nivolumab y en el 57,7% del grupo control. La mediana de duración del tratamiento fue similar en ambos brazos de tratamiento, 2,56 meses (0 días a 29,2 meses) para el grupo de nivolumab y 2,56 meses (0 días a 21,4 meses) para el grupo control [2,10 meses con docetaxel y 2,79 meses con paclitaxel]. El 82,8% de los pacientes había recibido  $\geq 90\%$  de la intensidad de dosis planeada de nivolumab, el 38,5% docetaxel y el 28,7% paclitaxel. La mediana de dosis recibidas fue de 6 con nivolumab, 3 con docetaxel y 10 con paclitaxel. Un 26% y 10% de los pacientes recibieron tratamiento más de 6 y 12 meses respectivamente con nivolumab, un 9% y 5% con docetaxel, y el 13% y 3% con paclitaxel, respectivamente.

Los AA de cualquier grado ocurrieron en menor proporción en el grupo de pacientes que recibieron nivolumab que en el grupo control (90,4% vs. 98,6%, respectivamente), así como los AA relacionados con el tratamiento (65,6% vs. 95,2%), AA de grado 3-4 (38,3% vs. 70,4%), AA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento (18,2% vs. 63,0%), AA graves (32,5% vs. 37,0%), AA graves relacionados con el tratamiento (15,8% vs. 22,6%), AA que llevaron a suspender el tratamiento (13,9% vs. 15,9%) y AA relacionados con el tratamiento que llevaron a suspenderlo (8,6 vs. 9,1%).

Los AA con mayor incidencia en el grupo de nivolumab que en el grupo control (diferencia  $\geq 5\%$ ) fueron: hipotiroidismo (10,0% nivolumab vs. 1,4% control) y prurito (12,4% vs. 7,2%) y los AA relacionados con el fármaco con menor incidencia en el brazo de nivolumab vs. control (diferencia  $\geq 5\%$ ) fueron: alopecia (1,4% vs. 47,1%), disminución del recuento de neutrófilos (1,4% vs. 36,5%), disminución del recuento de glóbulos blancos (1,0% vs. 34,6%), neuropatía sensorial periférica (0,5% vs. 22,6%), anemia (2,4% vs. 23,6%), disminución del apetito (7,7% vs. 26,9%), neutropenia (0,5% vs. 19,2%), malestar general (4,3% vs. 21,6%), náuseas (1,9% vs. 16,3%), fatiga (7,2% vs. 20,7%), neutropenia febril (0% vs. 10,6%), neuropatía periférica (0% vs. 10,6%), estomatitis (2,4% vs. 12,0%), artralgia (1,4% vs. 10,1%), leucopenia (0% vs. 8,2%), mialgia (1,4% vs. 8,7%), disminución del recuento de linfocitos (1,9% vs. 8,7%), vómitos (0,5% vs. 6,7%), estreñimiento (1,9% vs. 7,7%) y disgeusia (1,4% vs. 6,7%). En el grupo de nivolumab, el único AA de grado 3-4 con una incidencia  $\geq 5\%$  fue la anemia (8,1%). En el grupo de control, los AA de grado 3-4 más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$ ) fueron: disminución del recuento de neutrófilos (28,4%), disminución del recuento de glóbulos blancos (22,1%), neutropenia (13,9%), anemia (11,5%), neutropenia febril (10,6%), disminución del recuento de linfocitos (7,2%), leucopenia (6,7%) y disminución del apetito (5,3%).

El perfil de seguridad conocido de nivolumab se caracteriza por reacciones adversas inmunomediadas, siendo las más frecuentes y relevantes con nivolumab las endocrinopatías, diarrea/colitis, hepatitis, neumonitis, nefritis intersticial y erupción cutánea. En el estudio ATTRACTION-3, las endocrinopatías relacionadas con el tratamiento se notificaron en el 11% de los pacientes del grupo de nivolumab y en el 0,5% del grupo control, siendo la más frecuente con nivolumab el hipotiroidismo (8,1%), seguido de hipertiroidismo (1,4%), aumento de la hormona estimulante del tiroides (1,0%) e hipopituitarismo (0,5%), y no se notificaron AA endocrinos de grado 3-4. En cuanto a los AA gastrointestinales (GI) relacionados con el tratamiento se notificaron en el 10,5% y 9,6% de los pacientes en los grupos de nivolumab y control, respectivamente, el más frecuente en el grupo de nivolumab fue la diarrea (17,2%). Los AA GI de grado 3-4 relacionados con el tratamiento se informaron en el 1% de los pacientes en cada grupo. Los AA hepáticos relacionados con el tratamiento se notificaron en el 6,7% en el grupo de nivolumab y 3,8% en el grupo de control, siendo los más frecuentes con nivolumab ( $\geq 1\%$ ) la elevación de aspartato aminotransferasa (AST) (4,8%), de alanina aminotransferasa (ALT) (2,9%), de gamma-glutamilttransferasa (GGT) (1,9%), y de la fosfatasa alcalina (FAL) en sangre (1,0%), mientras que para el grupo control fueron el aumento de ALT (2,4%), AST (2,4%), GGT (1,9%), FAL (1,4%). La mayoría de los AA hepáticos fueron de grado 1-2, siendo AA de grado 3-4 en el 0,5% de los pacientes del grupo de nivolumab y en el 1,9% del grupo control. Los AA pulmonares de grado 3-4 relacionados con el fármaco se comunicaron en 2 pacientes (1,0%) en el grupo de nivolumab y en 4 pacientes (1,9%) en el grupo de control. Las reacciones adversas pulmonares notificadas en el grupo de nivolumab fueron neumonitis (3,8%), enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (3,3%) e infiltración pulmonar (1,0%), y en el grupo de control fueron EPI (2,9%) y neumonitis (2,9%). Los AA pulmonares relacionados con el fármaco se informaron en el 5,7% de los pacientes del grupo de nivolumab y en el 4,3% en el grupo control, y AA de grado 3-4 relacionados con el fármaco en el 1,0% y 1,9%, respectivamente. Las reacciones adversas renales relacionados con el fármaco se comunicaron en el 1,4% vs. 0% con nivolumab y control, respectivamente. Los AA dérmicos relacionados con el tratamiento fueron similares en ambos brazos de tratamiento (20,6% vs. 20,2% en los grupos de nivolumab y control, respectivamente, de los que un 1,9% vs. 1,0% fueron AA de grado 3-4. Los AA dérmicos relacionados con el tratamiento más frecuentes en el grupo de nivolumab fueron erupción (10,5%), seguida de prurito (7,7%) y en el grupo control fueron erupción cutánea (13,9%) y prurito (5,3%).

Las reacciones adversas de especial interés notificadas para nivolumab en otros estudios, desmielinización, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, miocarditis, miositis, pancreatitis, rabdomiólisis, uveítis, neuropatía autoinmune y enfermedad de injerto contra huésped, no se notificaron en el ensayo ATTRACTION-3.

Los AA graves relacionados con el tratamiento se informaron en el 15,8% de los pacientes del brazo de

nivolumab y en el 22,6% en el grupo control. Los AA graves que se notificaron en  $\geq 2$  pacientes en el grupo de nivolumab fueron pirexia (2,4%), EPI (1,9%), hemorragia tumoral (1,4%), neumonía (1,0%) y neumonitis, mientras que en el grupo control fueron neutropenia febril (7,7%), disminución del apetito (2,9%), infección pulmonar (2,4%), neumonía (1,4%), disminución del recuento de neutrófilos (1,4%), EPI (1,4%) y en el 1% de cada una de las siguientes: diarrea, náuseas, vómitos, neumonía por aspiración y neumonitis. La hemorragia tumoral (1,4%) fue el AA grave de grado 3-4 relacionado con nivolumab más frecuente. Respecto al grupo control, docetaxel tuvo más AA graves de grado 3-4 relacionados con el fármaco (26,2%) en comparación con el grupo de paclitaxel (15,4%).

En el momento del análisis el 76,1% vs. 83,2% de los pacientes del grupo de nivolumab y control, respectivamente, había fallecido, siendo la progresión de la enfermedad la principal causa de muerte (67,5% vs. 72,6%, respectivamente). Se informaron 5 muertes relacionadas con la toxicidad del fármaco, 2 muertes (1%) relacionadas con nivolumab (una por enfermedad pulmonar intersticial y otra por neumonitis) y 3 muertes (1,4%) en el grupo control con paclitaxel (una por neumonía, otra por absceso de la médula espinal y otra por enfermedad pulmonar intersticial). Un total de 15 (7,2%) pacientes en el grupo de nivolumab y 19 (9,1%) pacientes en el grupo control tenían "otro tipo" como causa de la muerte.

Se notificaron AA relacionados con el tratamiento que llevaron a suspenderlo en el 8,6% de los pacientes del grupo de nivolumab y en el 9,1% de los pacientes del grupo de control. En el grupo de nivolumab, el único AA relacionado con el fármaco por el que se suspendió el tratamiento con una incidencia  $\geq 2\%$  fue EPI (2,4%). Otros AA relacionados con nivolumab que llevaron a la interrupción fueron neumonitis (1,9%), hipotiroidismo (1,0%) y deficiencia de la hormona adrenocorticotrópica, diarrea, disfgia, función hepática anormal, neumotórax, fistula traqueal y síndrome de Stevens-Johnson. (0,5% cada uno). En el grupo control, no se notificaron AA relacionados con el fármaco que llevaron a suspender el tratamiento con una incidencia  $\geq 2\%$ . Los AA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento se informaron en el 3,8% y 5,8%, en los brazos de nivolumab y control, respectivamente y fueron principalmente la deficiencia de hormona adrenocorticotrópica, diarrea, disfgia, función hepática anormal, EPI, neumonitis, fistula traqueal y síndrome de Stevens-Johnson (0,5% cada uno) en el grupo de nivolumab, y disminución del recuento de neutrófilos y neumonitis (1,0%, cada uno), y neutropenia, diarrea, fatiga, infección pulmonar, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, EPI y neumonía por aspiración (0,5% cada uno) en el grupo control.

Las incidencias de AA en los subgrupos evaluados fueron generalmente similares a las de la población total del estudio. Aunque sólo 18 pacientes (4,3%) fueron de raza blanca, el perfil de seguridad de este grupo de pacientes fue comparable al de la población total del estudio ATTRACTION-3.



### Valoración del beneficio clínico

En pacientes con CCEE avanzado o metastásico aplicando el formulario 2a de la escala de beneficio clínico de ESMO (ESMO-MCBS v.1.1), en entorno no curativo y con SG como objetivo principal y <12 meses, se obtiene una puntuación de 3 que aumenta a 4 si se ajusta con los datos de calidad de vida (16, 21). Los niveles 4 y 5 de la escala ESMO-MCBS v.1.1 (de 5 puntos), corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico. Cabe tener en consideración algunas limitaciones en cuanto a la valoración de los resultados de calidad de vida, debido al diseño abierto del estudio, su valoración exploratoria y análisis post-hoc, que hacen cuestionar que se pueda sumar un punto en la escala de beneficio clínico de la ESMO. El tratamiento del CCEE con nivolumab tras progresión o recurrencia a quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidina y platino, constituye un tratamiento no curativo, con el que se ha obtenido un beneficio de 2,5 meses en SG respecto al tratamiento utilizado en práctica clínica, estadísticamente significativo, y con un mejor perfil de seguridad y diferente al de la quimioterapia. Las reacciones adversas inmunorrelacionadas frecuentes con nivolumab, mayoritariamente se resuelven después de iniciar un tratamiento médico adecuado o con la suspensión de nivolumab.

### Evaluación económica

Tras realizar una búsqueda para localizar evaluaciones económicas publicadas, se ha encontrado una evaluación económica (22) cuyos principales resultados se muestran en la tabla 3 del anexo.

En base a los resultados de la evaluación farmacoterapéutica se ha realizado una evaluación coste-utilidad de nivolumab frente a quimioterapia (paclitaxel y docetaxel) en pacientes con CCEE en segunda línea.

#### Estimación de coste utilidad

##### Metodología utilizada

*Diseño y estructura del modelo farmacoeconómico:* Se ha realizado un modelo *partitioned survival* (23) con tres estados de salud mutuamente excluyentes: supervivencia libre de progresión, progresión y muerte. La intervención a evaluar es nivolumab, el comparador paclitaxel o docetaxel según la distribución del ensayo clínico ATTRACTION-3. Se han utilizado los datos de progresión y muerte del mismo ensayo clínico.

El análisis se ha realizado desde el punto de vista del sistema sanitario con un horizonte temporal para el caso base de 34 meses (los correspondientes al seguimiento en el ensayo ATTRACTION-3), y de 70 meses cuando la tasa de supervivencia para quimioterapia es inferior a un 1%. Se han utilizado ciclos mensuales para la imputación de los costes de los tratamientos y los costes y efectos relacionados con los acontecimientos adversos. Se ha utilizado una tasa de descuento del 3% para costes y resultados (24).

*Efectividad:* Los resultados en salud fueron medidos como años de vida ajustados por calidad (AVAC). El modelo incluye además los acontecimientos adversos de anemia,

diarrea, fatiga/astenia, neutropenia y náuseas/vómitos por ser los más frecuentes de grado  $\geq 3$  reportados en el ensayo, y que suponen un mayor coste y/o una peor calidad de vida a los pacientes. Las probabilidades de ocurrencia se han estimado directamente de los datos reportados en el ensayo clínico, transformando las tasas en probabilidades mensuales.

Se efectuaron modelizaciones de las curvas de SG y SLP para determinar el tiempo promedio que el paciente pasaría en los estados descritos. Para ello, las curvas de Kaplan-Meier se obtuvieron a partir de los puntos obtenidos mediante la digitalización de las curvas de supervivencia del ensayo clínico ATTRACTION-3 a través del software WebPlotDigitizer versión 4.2; (<https://https://apps.automeris.io/wpd/>). La estimación se realizó a partir del algoritmo descrito por Guyot 2012 (2017). Se analizaron varias distribuciones paramétricas (Gamma, Lognormal, Weibull, Gompertz y Log-logística,). El modelo final se seleccionó basándose en la inspección visual y en los valores de ajuste según los Criterios de Información de Akaike (AIC). Todos estos análisis se realizaron con el programa estadístico "R" en su versión 3.3.2 y el paquete Flexsurv. Los resultados de los AIC para cada distribución se encuentran en las tablas 4 y 5 del anexo. Las distribuciones finalmente elegidas fueron Gompertz para SG en ambas alternativas con AIC de 1144,2 para nivolumab y 909,5 para quimioterapia. En el caso de SLP, en ambos casos se eligió Weibull con AIC de 907,3 para nivolumab y 1040,7 para quimioterapia.

*Calidad de vida (Utilidades):* Las utilidades se han obtenido de varios estudios publicados que se muestran en la tabla 6. Se incluyen utilidades en los estados de salud libre de progresión y progresión de la enfermedad, así como las utilidades asociadas al porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos.

*Uso de recursos y costes:* Para la presentación de costes, se han utilizado los precios publicados en la orden de precios de referencia (OPR) o bien en los acuerdos de la Comisión Interministerial de precios de los medicamentos publicados en la página web. En el modelo se han incluido los costes de los medicamentos de nivolumab, paclitaxel y docetaxel según se indica en la tabla 7 (precio Nomenclator julio de 2021), así mismo, la tabla 6 presenta los costes de los acontecimientos adversos y los costes de los tratamientos para aquellos pacientes que progresan. Para la distribución de los distintos tratamientos tras la progresión, se han tenido en cuenta los datos del ensayo clínico. Para el precio de nivolumab se ha utilizado el precio notificado reflejado en la tabla 7, teniendo en cuenta que el precio por mg/ml es el mismo para ambas presentaciones.

*Análisis:* Todo ello fue desarrollado en Microsoft Excel 2016 con un diseño de "*partitioned survival analysis*". Con objeto de evaluar la incertidumbre de las variables incluidas en el modelo, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico con la variable de coste mensual del nivolumab (+/- 70%).

Por otro lado, se ha realizado un análisis de sensibilidad umbral para el coste de nivolumab, partiendo de diferentes



umbrales de disponibilidad a pagar por AVAC, y por último un análisis de sensibilidad probabilístico a partir de una simulación de Montecarlo con 1000 iteraciones.

Todos los análisis de sensibilidad se han realizado para un horizonte temporal de 70 meses.

Se ha realizado un análisis de escenario asumiendo valores menos conservadores para los parámetros de horizonte temporal: pasando de 70 meses a 120 meses (horizonte temporal utilizado por el Evidence Review Group para la evaluación de nivolumab para el NICE) y de utilidad para el estado libre de progresión: pasando de 0,741 a 0,831 y para el estado de progresión: pasando de 0,581 a 0,712, que son los valores del estudio ATTRACTION-3.

#### Resultados

El análisis del caso base para un horizonte temporal de 34 meses (meses de seguimiento en el E.C.) y 70 meses se muestra en la tabla 8. Para un horizonte temporal de 70 meses, el tratamiento con nivolumab tiene una supervivencia de 1,29 años y acumula 0,77 AVACs frente a 1,08 años de vida y 0,69 AVACs de la quimioterapia. Esto representa un incremento de 0,08 AVAC por paciente y año derivado del tratamiento de nivolumab (tabla 8 del anexo).

Por otro lado, los costes del tratamiento de nivolumab teniendo en cuenta el horizonte temporal del ensayo clínico (34 meses) suponen un incremento respecto a quimioterapia de 40.474,61 €. Dados estos resultados el tratamiento de nivolumab tendría un coste por AVAC comparado con quimioterapia de 793.415,39 €. Si tenemos en cuenta el horizonte temporal de 70 meses, la ratio coste utilidad incremental (RCUI) disminuiría a 509.460,34 euros por AVAC (tabla 8 del anexo).

La figura 5 y la tabla 9 muestran los resultados del análisis de sensibilidad determinístico considerado. La figura 5 muestra las variaciones del RCUI según las variaciones del precio de nivolumab en el rango de +/- 70%. En el análisis de sensibilidad umbral (tabla 9 del anexo), se observa el precio mensual que debería tener nivolumab para alcanzar los distintos umbrales de aceptación utilizados en otros países. Para que el RCUI se situara entre 25.000 y 60.000 €/AVAC, el precio mensual de nivolumab debería estar entre 840 y 1140 € para el caso base (34 meses). En este contexto, el precio mg/ml de nivolumab debería estar comprendido entre 1,6 y 2,19 €. El precio mg/ml, teniendo en cuenta el precio notificado de nivolumab de la tabla 7, es de 14,25 €.

El análisis de sensibilidad probabilístico ofrece unos resultados similares al determinístico, con un RCUI de 510.063,05 (IC 95%, 509.323,94 – 510.802,17). En la figura 6 del anexo se puede ver el resultado de las simulaciones en el plano coste-efectividad. Así mismo se ha incluido la figura 7 con la curva de aceptabilidad que muestra la probabilidad que tiene nivolumab y la quimioterapia de ser coste-efectivo a distintos umbrales. En este caso la quimioterapia tiene el 100% de probabilidad de ser coste-efectivo a cualquier umbral menor de 460.000 €/AVAC aproximadamente.

El análisis de escenario con el horizonte temporal de 120 meses y utilizando las utilidades del estudio ATTRACTION-3, el RCUI no presenta una variación sustancial, bajando a 427.710,42 €/AVAC.

#### Estimación de impacto presupuestario

Utilizando los datos facilitados por el laboratorio basados en informes de SEOM 2021 (2) y de REDECAN 2021 (25) y en opiniones de expertos, se ha asumido que, para el análisis de impacto presupuestario, habría 358 pacientes candidatos a nivolumab (tabla 10 del anexo). Partiendo de este dato y con las proyecciones de población del INE, para el segundo y tercer año habría 360 y 362 respectivamente. Para el análisis de impacto presupuestario se ha asumido que, en el escenario potencial, las alternativas disponibles son docetaxel y paclitaxel a partes iguales, y en el escenario futuro, nivolumab entra con una cuota del 60% los tres años (215, 216 y 217 pacientes respectivamente) y el 40 % restante se divide a partes iguales entre docetaxel y paclitaxel. Se ha ajustado el análisis a la duración del tratamiento en ambos brazos del estudio ATTRACTION-3, que es de 2,56 para ambos brazos según el EPAR (14) Con estas asunciones, el impacto presupuestario respecto al escenario actual es de 3,708 M € para el primer año (tabla 11 del anexo) si solo tenemos en cuenta los costes de los medicamentos y de 3,703 M (tabla 12 del anexo) si incluimos los costes de eventos adversos ( $\geq$  grado 3), ya que la incidencia de EA es menor en el brazo de nivolumab.

#### Limitaciones

El modelo de *partitioned survival analysis* utilizado se caracteriza porque el número de pacientes en cada estado de salud se ha determinado directamente a partir de las curvas de supervivencia subyacentes. Este modelo presenta dos ventajas frente al modelo de Markov: elude la necesidad de estimar las probabilidades de transición; y, evita suposiciones adicionales, como, por ejemplo, si se permitió la muerte a todos los estados de salud; sin embargo, limita las posibilidades de realizar análisis de sensibilidad y por tanto la evaluación económica que se ha realizado solo utiliza valores probabilísticos para los costes de eventos adversos y para los parámetros de utilidad.

El modelo tiene en cuenta las posibles diferencias que muestran las curvas en supervivencia libre de progresión, pese a que en esta variable no se observan diferencias significativas, lo que añade incertidumbre. Por último, este modelo no tiene en cuenta reducción de dosis ni por tanto ajustes de costes por ese motivo, al igual que no se han contemplado discontinuaciones en el tratamiento.

#### **DISCUSIÓN**

Para la elección del tratamiento de segunda línea del CCEE avanzado o metastásico se debe valorar la situación clínica del paciente y sus comorbilidades, la histología y la eficacia y tolerancia del régimen de quimioterapia utilizado en primera línea (5, 26-28). En este contexto no hay consenso de tratamiento, aunque los taxanos en monoterapia son una opción recomendada por las guías de práctica clínica (26-28), si bien, no tienen indicación aprobada en Europa. El

mejor tratamiento de soporte (BSC) es también una opción a considerar en estos pacientes (26-28).

Nivolumab es el primer tratamiento autorizado por la EMA, para el tratamiento del CCEE irreseccable avanzado y recurrente o metastásico en segunda línea, independientemente de la expresión de PD-L1, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (14). La autorización se basó en los resultados del ensayo clínico de fase III aleatorizado (1:1) y abierto, ATTRACTION-3 (15). En este estudio, nivolumab ha mostrado una mejora estadísticamente significativa frente a la quimioterapia (paclitaxel o docetaxel, a elección del investigador) en SG (variable principal del estudio), [HR 0,77; IC del 95%: 0,62-0,96;  $p=0,0189$ ]. La mediana de SG con nivolumab fue de 10,91 meses (IC del 95%: 9,23-13,34) en comparación con 8,38 meses (IC del 95%: 7,20-9,86) con quimioterapia sola (diferencia de 2,5 meses). El grupo de nivolumab mostró unas tasas de SG a los 12 meses y 18 meses del 47% y 31%, respectivamente, frente al 34% y 21% en el grupo de quimioterapia. Estos resultados pueden considerarse maduros (tasa de eventos del 76,2% y 82,8% con nivolumab y control, respectivamente). Sin embargo, el resultado de las variables secundarias no fue consistente, puesto que no se demostraron diferencias significativas en la TRO (19% vs. 22%,  $p=0,63$ ) ni en la SLP no obtuvo beneficio (mediana de SLP de 1,68 meses en el grupo de nivolumab vs. 3,35 meses en el grupo de quimioterapia, HR 1,08). La DR fue más larga en el grupo nivolumab (6,93 meses vs. 3,91 meses). El TTR fue más prolongado con nivolumab (mediana de TTR 2,60 vs. 1,48 meses para el control), lo cual es indicativo del inicio del efecto más tardío de la inmunoterapia respecto a la quimioterapia. La SLP se correlaciona de forma modesta con la supervivencia en términos de efecto terapéutico relativo, posiblemente por mecanismos adaptativos a largo plazo del sistema inmune. Así, estas variables captan mal el efecto dinámico y tardío de la inmunoterapia en cánceres del tracto digestivo superior (esófago y estómago) (29).

El cruce temprano de las curvas de Kaplan-Meier de SG, aproximadamente a los 5 meses, mostraron mayor riesgo de muerte prematura con nivolumab, pero no se han identificado factores predictivos del riesgo, podría influir el conocido retraso en el efecto con el tratamiento de inmunoterapia frente a la quimioterapia. Por otro lado, es llamativo que el beneficio en supervivencia se produzca después de la progresión. Los resultados de los análisis de sensibilidad (tanto predefinidos como post-hoc) fueron consistentes con los resultados del análisis principal (15). Todos los subgrupos analizados, se beneficiaron del tratamiento con nivolumab respecto a la quimioterapia con taxanos.

En el ensayo ATTRACTION-3, el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales no se correlacionó con el beneficio de nivolumab de acuerdo con una prueba de interacción (15). A diferencia del ensayo ATTRACTION-3, en el estudio KEYNOTE-181 (30) con pembrolizumab los resultados de subgrupos según expresión de PD-L1 en pacientes con cáncer esofágico avanzado, pembrolizumab no mejoró la SG en comparación con la quimioterapia en pacientes con

CCEE y expresión de PD-L1 (Puntuación combinada positiva. CPS, combined positive score, por sus siglas en inglés,  $\geq 1$ ), pero si en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) (30, 31).

El tratamiento antineoplásico sistémico previo en el ensayo ATTRACTION-3, fue comparable en ambos brazos de tratamiento (15), el 66,6% de los pacientes habían recibido un régimen de terapia sistémica previo, el 26,3% había recibido dos y el 7,2% había recibido  $\geq 3$ , que contrasta con lo observado en práctica clínica, solo una minoría de pacientes con CCEE reciben tratamiento de segunda línea (12).

Un 53,3% vs. 47,4%, en el grupo de nivolumab y control, respectivamente, recibieron tratamiento anticanceroso sistémico posterior, esto sugiere una población de estudio probablemente con mejor estado funcional en comparación con la observada en la práctica clínica. Los resultados de un análisis exploratorio de sensibilidad post-hoc de la SG, censurando al inicio de la terapia posterior, conforman el beneficio de nivolumab sobre la quimioterapia.

Los resultados de calidad de vida (análisis exploratorio) y el perfil de toxicidad en el estudio ATTRACTION-3 (15), fueron favorables al grupo con nivolumab en comparación con el grupo que recibió docetaxel o paclitaxel, y en línea con el perfil de seguridad ya conocido para nivolumab, y no se identificaron nuevas señales de seguridad. Los AA notificados con más frecuencia en el grupo de nivolumab fueron disminución del apetito, diarrea, estreñimiento, pirexia, tos, anemia, prurito, erupción cutánea, náuseas e hipotiroidismo. La mielosupresión, neuropatía, alopecia y mialgia/artralgia se notificaron con más frecuencia en el grupo control que en el grupo de nivolumab (diferencia  $\geq 5\%$ ). Los AA inmunomediados relacionados con nivolumab más frecuentes en el estudio fueron endocrinos (predominando el hipotiroidismo), gastrointestinales (predominantemente diarrea) y cutáneos (principalmente erupciones y prurito), siendo la mayoría de grado 1-2.

La progresión de la enfermedad fue la causa más frecuente de muerte en el ensayo ATTRACTION-3 (15). Se notificaron AA que llevaron a la muerte en 11 pacientes del grupo de nivolumab (5,3%) y en 9 (4,3%) pacientes del grupo de control, si bien, sólo 2 (1,0%) muertes en el grupo de nivolumab [neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)] y 3 (1,4%) muertes en el grupo de control [neumonía, absceso de la médula espinal y EPI] se relacionaron con el tratamiento. En este estudio la incidencia de AA de cualquier causalidad, los AA de grado 3-4 y AA graves fueron menores en el grupo de nivolumab en comparación con el grupo control (90,4% vs. 98,6%, 38,3% vs. 70,4% y 32,5% vs. 37,0%, respectivamente) y estuvieron relacionados con el tratamiento en el 65,6% vs. 95,2%, 18,2% vs. 63,0% y 15,8% vs. 22,6%, respectivamente. El porcentaje de pacientes que experimentaron AA relacionados con el tratamiento que llevaron a la suspensión fue similar en ambos grupos (8,6% vs. 9,1%, respectivamente). La incidencia de AA en los subgrupos evaluados (edad, sexo, distribución geográfica) fue similar al de la población global de pacientes del estudio. Debido al pequeño número de pacientes de raza blanca en el estudio

pivotal, el perfil de seguridad de nivolumab en estos pacientes resulta difícil de caracterizar, si bien, no se espera que sea diferente del ya conocido para este grupo. Se debe tener en cuenta, que la toxicidad de nivolumab se comparó con la de la quimioterapia, pero en la práctica clínica europea, el mejor tratamiento de soporte (BSC) también es una opción de tratamiento en segunda línea, y sin toxicidad asociada. Nivolumab se asocia con un mejor perfil de toxicidad que la quimioterapia con docetaxel o paclitaxel.

Se informaron desviaciones relevantes del protocolo del estudio ATTRACTION-3 en 4 (1,9%) pacientes del grupo de nivolumab, que no afectaron a los resultados del estudio. Dado que 6 centros no cumplieron las BPC se realizó un análisis complementario adicional que se basó en una población ITT modificada, es decir, la población ITT excluyendo a los 31 pacientes aleatorizados en los 6 centros clínicos de Taiwán con incumplimiento de las BPC (ITT-31; N = 388), con fecha de corte de datos de 25 de junio de 2019 y los resultados de eficacia fueron similares a los de la población global del estudio (ITT).

La principal limitación del estudio ATTRACTION-3, es la extrapolación de sus resultados a la población europea, más teniendo en cuenta, que la mayoría de los datos clínicos disponibles en CCEE proceden de pacientes de origen asiático y con resultados favorables a la población asiática (24,26,27). Sólo el 4,3% de los pacientes que participaron en el estudio ATTRACTION-3 eran de raza blanca o no asiáticos y el 55,6% de los pacientes del grupo de nivolumab que eran de raza blanca fueron mujeres, lo que contrasta con la población de pacientes ITT y con la mayor proporción de hombres con CCEE en práctica clínica.

Durante el procedimiento de registro de nivolumab en CCEE en segunda línea, se consultó al Grupo Asesor Científico en Oncología (SAG-O) que no encontró razones sólidas a favor (o en contra) para cuestionar que los efectos asociados con nivolumab en el estudio ATTRACTION-3 puedan generalizarse a la población europea, al menos en términos cualitativos ya que, aunque parece poco probable una interacción cualitativa, no se puede excluir una diferencia cuantitativa. Aun así, algunos miembros del SAG-O tuvieron opiniones divergentes en cuanto al beneficio aportado para los pacientes europeos. La magnitud del efecto en el grupo de pacientes de raza blanca no se pudo determinar con precisión debido al pequeño número de pacientes (HR 0,53; IC del 95%: 0,17; 1,65), por lo que no se puede excluir que el efecto sobre la SG sea menor en comparación con el resto de la población del ensayo. Se ha observado un patrón similar con pembrolizumab, con un mecanismo de acción similar, en el mismo contexto metastásico de segunda línea en el estudio de fase III KEYNOTE-181 (30), en el que se incluyó un porcentaje mayor de pacientes no asiáticos con CCEE en comparación con el estudio ATTRACTION-3 (42,4% vs. 4,3%, respectivamente, si bien hasta un 35-37% de los pacientes aleatorizados tenían adenocarcinoma de esófago o Siewert 1 de la unión gastroesofágica). Se ha sugerido que la terapia anti-PD-1 es más eficaz en los pacientes asiáticos con CCEE que en los no asiáticos (15, 31). En un metaanálisis en el que se incluyeron 11.020 pacientes con cáncer de 19 ensayos

clínicos controlados aleatorios prospectivos, que recibieron tratamiento con inhibidores de PD-L1 o PD-1, la SG fue mayor en los pacientes asiáticos que en los no asiáticos (32) (HR 0,69 (IC del 95%: 0,61-0,77) en población asiática y HR 0,82 (IC del 95%: 0,77-0,88 en los pacientes no asiáticos). En un estudio que compara las características clinicopatológicas y la supervivencia de pacientes chinos y caucásicos con CCEE también se ha observado que la etnia china se asoció a una mayor SG en comparación con la caucásica (33). Sin embargo, en la actualidad no hay evidencia a favor de que la base biológica subyacente al CCEE en población asiática vs. occidental sea distinta (34).

En el ensayo ATTRACTION-3 (15) se excluyeron pacientes con ECOG  $\geq 2$ , con metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, con enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica y pacientes con invasión tumoral aparente en órganos adyacentes al esófago. Se debe tener en cuenta la aparición retardada del efecto de nivolumab antes de iniciar el tratamiento y la posibilidad de muertes prematuras con nivolumab, ya que se observó un mayor número de muertes dentro de los 2,5 meses posteriores a la aleatorización con nivolumab comparado con la quimioterapia. No se pudieron identificar factores específicos asociados con las muertes tempranas. En aquellos pacientes con signos y/o síntomas que indiquen una rápida progresión de la enfermedad y con el objeto de reducir los síntomas asociados a la progresión de la misma, podría valorarse la quimioterapia,

Aunque el diseño de estudio ATTRACTION-3 se considera adecuado, se trata de una población de pacientes más seleccionada que la de pacientes con CCEE en la práctica clínica que son candidatos a recibir tratamiento en segunda línea (Ej: ECOG PS  $\leq 1$ , sin invasión tumoral en órganos ubicados adyacentes al esófago (es decir, tumores T4)). En este contexto de enfermedad, no hay un tratamiento aprobado ni tratamiento que se pueda considerar estándar, si bien el tratamiento de segunda línea más frecuentemente administrados en los estudios publicados es la monoterapia con taxanos (ya sea docetaxel o paclitaxel) y está recomendada por las guías clínicas actuales (5, 7) por lo que el comparador del estudio es aceptable, aunque también se podría haber considerado como comparador el mejor tratamiento de soporte, como sugiere la guía de la EMA (341) en casos en los que no se dispone de una terapia de referencia establecida. Por tanto, el mejor tratamiento de soporte (BSC) con o sin placebo hubiera sido también adecuado (35), más si se tiene en cuenta la baja eficacia esperada de la monoterapia con taxanos (al no haber demostrado prolongar la supervivencia en ensayos clínicos de fase III controlados), el aumento de la toxicidad y la disminución de la calidad de vida. En dos estudios de fase II no comparativos en pacientes asiáticos se obtuvieron medianas de SG de 8,1 a 10,4 meses con docetaxel y paclitaxel, aunque con toxicidades hematológicas, gastrointestinales y neurológicas importantes, con frecuentes interrupciones del tratamiento, retrasos y reducciones de dosis (36-38). En el estudio de fase II de un solo brazo con docetaxel (36) como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de esófago avanzado, se incluyeron 49 pacientes japoneses (46 pacientes con CCEE

y 14 pacientes recibieron docetaxel en primera línea), la TRO fue del 20%, la mediana de SLP de 2,3 meses y la mediana de SG de 8,1 meses. En el estudio retrospectivo con paclitaxel como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de esófago avanzado, se incluyeron 52 pacientes japoneses, la TRO fue del 44%, la mediana de SLP de 3,9 meses y la mediana de SG de 10,4 meses (37).

No hay otros tratamientos autorizados en la UE, aparte de nivolumab, en el CCEE en segunda línea. La FDA ha autorizado recientemente pembrolizumab en monoterapia en el tratamiento del CCEE metastásico o localmente avanzado recurrente/recidivante en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS)  $\geq 10$  que han progresado a al menos una terapia sistémica previa, en base a los resultados del estudio de fase III KEYNOTE-181 (30, 39), multicéntrico, aleatorizado (1:1) y abierto, con control activo, de pembrolizumab frente a la elección de docetaxel, paclitaxel o irinotecán por parte del investigador en pacientes con CE, adenocarcinoma avanzado/metastásico y CCEE que habían progresado a la terapia estándar en primera línea. Si bien, en Europa, el laboratorio titular retiró la solicitud de autorización para pembrolizumab en esta indicación (40).

En el estudio KEYNOTE-181 (29) se incluyeron 628 pacientes con cáncer esofágico avanzado (el 92% eran metastásicos; 64% CCEE y el 38% eran asiáticos). Los pacientes con CE positivo para HER2/neu recibieron tratamiento con terapia dirigida. En este estudio se determinó la expresión de PD-L1 en todos los pacientes, utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 *pharmDx*. La aleatorización se estratificó por histología tumoral (CCEE vs. adenocarcinoma esofágico o de la unión gastroesofágica), y región geográfica (Asia vs no asiáticos). La evaluación del estado del tumor se realizó cada nueve semanas. La variable principal del estudio fue la SG evaluada en las siguientes poblaciones coprimarias: pacientes con CCEE, pacientes con tumores que expresan PD-L1 CPS  $\geq 10$  y todos los pacientes aleatorizados. Se obtuvo un HR de 0,77 (IC del 95%: 0,63-0,96) en pacientes con CCEE, HR de 0,70 (IC del 95%: 0,52-0,94) en pacientes con tumores que expresan PD-L1 CPS  $\geq 10$ , y un HR de 0,89 (IC del 95%: 0,75-1,05) en todos los pacientes aleatorizados. En un análisis adicional, en pacientes con CCEE con tumores con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ), se observó mejora en la SG en los pacientes que recibieron pembrolizumab en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia (mediana de SG de 10,3 meses (IC del 95%: 7,0-13,5) vs. 6,7 meses (IC del 95%: 4,8-8,6) en el grupo de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente (HR 0,64; IC del 95%: 0,46-0,90). La mediana de SLP fue de 3,2 meses (rango, 2,1, 4,4 meses) para pacientes que recibieron pembrolizumab y 2,3 meses (rango, 2,1, 3,4 meses) para pacientes que recibieron quimioterapia (HR 0,66; IC del 95%: 0,48, 0,92)]. La TRO fue del 22% (IC 95%: 14,0, 33,0) en pacientes que recibieron pembrolizumab y del 7% (IC 95%: 3,0, 15,0) en el grupo de quimioterapia. La mediana de duración de la respuesta fue de 9,3 meses (rango, 2,1+, 18,8+) en el brazo de pembrolizumab y 7,7 meses (rango, 4,3, 16,8+) en el brazo de quimioterapia. La toxicidad asociada a pembrolizumab fue menor que la asociada a la quimioterapia. Las reacciones adversas que

ocurrieron en pacientes con cáncer de esófago fueron similares a las que comunicaron en 2.799 pacientes con melanoma o cáncer de pulmón no microcítico tratados con pembrolizumab en monoterapia.

Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes con CCEE irreseccable avanzado, recurrente o metastásico en segunda línea, que no se dispone de otros tratamientos autorizados en segunda línea del CCEE más allá de nivolumab, que nivolumab aporta ventajas en términos de SG respecto a la quimioterapia con taxanos, con un mejor perfil de seguridad y con mantenimiento de la calidad de vida del paciente, aunque en este sentido al tratarse de un estudio abierto los resultados deben tenerse en cuenta con cautela, nivolumab es una opción de tratamiento a considerar en este grupo de pacientes que han progresado durante o después de quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino y sin progresión rápida de la enfermedad. Aunque persiste la incertidumbre con respecto a la extrapolación de los datos a la población europea, los resultados del estudio pivotal (mayoritariamente en población japonesa) pueden considerarse en pacientes occidentales, si bien se desconoce la magnitud del beneficio en estos pacientes. Nivolumab no se ha evaluado en pacientes con metástasis cerebrales, con ECOG  $\geq 2$ , ni tampoco en pacientes con invasión aparente del tumor en los órganos adyacentes al esófago y los pacientes mayores de 85 años no estuvieron representados en el estudio.

La evaluación económica ofrece unos resultados con un coste por AVAC muy superior a cualquier umbral utilizado en países del entorno. Este resultado se debe en parte a la poca diferencia de utilidad en AVACs y al elevado coste de nivolumab, frente a las alternativas existentes. El impacto presupuestario es de 3,708 millones el primer año y muy similar en los dos siguientes debido a la asunción de penetración del 60% para los tres años (215, 216 y 217 pacientes respectivamente). La inclusión de los costes de los eventos adversos disminuye ligeramente el impacto, pero de manera poco significativa. Cuando se varía el coste mensual de nivolumab, encontramos que con un 70% de reducción en este, cada AVAC logrado costaría en torno a 120.350 €.

## CONCLUSIÓN

Nivolumab ha demostrado ser superior a la quimioterapia con docetaxel o paclitaxel, en el tratamiento del CCEE irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, en pacientes previamente tratados con fluoropirimidinas y platino, independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor, mejorando de forma estadísticamente significativa la SG en 2,5 meses (mediana de SG 10,9 vs. 8,4 meses, HR 0,77; IC del 95%: 0,62 - 0,96;  $p = 0,00189$ ) en un estudio de fase III, aleatorizado y abierto. La población occidental estuvo muy escasamente representada en el estudio (4,3%) por lo que existen dudas sobre la posibilidad de extrapolar los resultados a población caucásica, se desconoce la magnitud del beneficio en pacientes occidentales.

Nivolumab presenta un perfil de toxicidad más favorable que la quimioterapia con docetaxel o paclitaxel y es congruente con la experiencia previa con nivolumab en

monoterapia en otras indicaciones. Las reacciones adversas más frecuentes con nivolumab son disminución del apetito, diarrea, estreñimiento, pirexia, tos, anemia, prurito, erupción cutánea, náuseas e hipotiroidismo. Nivolumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, la mayoría de las cuales, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con nivolumab. No se han encontrado nuevos problemas de seguridad en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago.

Algunas cuestiones añaden incertidumbre al valor terapéutico que aporta el tratamiento con nivolumab en nuestro entorno, como el aumento de mortalidad temprana, la extrapolación del beneficio a población occidental y la imposibilidad de identificar a los pacientes que más pueden beneficiarse. Por el momento, dada las escasas opciones terapéuticas válidas y la ausencia de un tratamiento estándar en segunda línea y posteriores para el CCEE irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, nivolumab podría ser una opción de tratamiento para estos pacientes, que tengan buen estado general, sin comorbilidades limitantes y sin progresión rápida de la enfermedad (se debe tener en cuenta la aparición retardada del efecto de nivolumab antes de iniciar el tratamiento, así como la posibilidad de muertes prematuras), al haber demostrado prolongar la SG respecto a la quimioterapia con docetaxel o paclitaxel y con respuestas duraderas y un mejor perfil de seguridad.

Nivolumab no se ha evaluado en pacientes con metástasis cerebrales, con ECOG  $\geq 2$ , ni tampoco en pacientes con invasión aparente del tumor en los órganos adyacentes al esófago.

En cuanto a la evaluación económica, nivolumab es un tratamiento con un elevado coste en comparación con los AVACs que consigue (RCUI: 793.415,39 €/AVAC para el caso base, con un horizonte temporal a 34 meses) frente a las alternativas actuales: docetaxel y paclitaxel. La introducción de este medicamento en el sistema conllevaría un impacto presupuestario elevado de aproximadamente 3,7 millones cada uno de los tres primeros años de introducción, lo que supone un aumento en el coste anual por paciente de alrededor de 10.000 €

## POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

### REFERENCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana\\_a\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_a_2021.pdf)
- International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Oesophagus. Globocan 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>.
- Encinas de la Iglesia J, Corral de la Calle MA, Fernández Pérez GC, Ruano Pérez R y Álvarez Delgado A. Cáncer de esófago: particularidades anatómicas, estadificación y técnicas de imagen. *Radiología*. 2016;58(5):352-365
- Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannova R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: (suppl 5): v50-v57.
- Gibson MK. Epidemiology, Pathobiology, and clinical manifestations of esophageal cancer. *Uptodate*. 2019.
- Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Jul 1;17(7):855-883. doi: 10.6004/jncn.2019.0033. PMID: 31319389.
- Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):390-405. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.046. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28780073.
- Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now?. *Cancer Epidemiology*. 2016; 41:88-95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782116300042>
- Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *The Lancet*, 2017; 390 (10110): 2383 - 2396
- Jaffe D, DeCongelio M, Dubell A, Stetson J, Gricar J. PCN167 Treatment patterns and healthcare resource utilization (HCRU) in advanced squamous esophageal carcinoma cancer in North America, Europe and Asia. *Value in Health* 2019;22 (2): S87-s88. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.291>
- Jaffe D, DeCongelio M, Dubell A, Stetson J, Gricar J. PCN31 Treatment patterns and healthcare resource utilization (HCRU) in second-line (2L) advanced esophageal squamous cell carcinoma in Asian versus Westwen countries. *Value in Health* 2019;22 (3): S441
- Bedenne L, Michel P, Bouche O, Triboulet JP, Conroy T, Pezet D, et al. Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:130a.
- Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf) (Acceso febrero 2021).

15. European Public Assessment Report de Opdivo® (nivolumab). Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
16. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506-1517.
17. Supplement to: Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; published online Sept 30. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30626-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30626-6).
18. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-2008.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf) (Acceso febrero 2021).
19. NICE: Nivolumab for adjuvant treatment of oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer [ID1676]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta707/resources/nivolumab-for-previously-treated-unresectable-advanced-or-recurrent-oesophageal-cancer-pdf-82611078145477>.
20. Gorris R, Balg C, Guddat C, Knelangen M, Ostlender S, Preukschat D, et al. Pharmaceutical Directive/Annex XII: Nivolumab (New therapeutic indication: Oesophageal squamous cell carcinoma, pretreated patients). IQWiG Reports – Commission No. A20-121. Date of resolution: 01/07/2021. Disponible en: [https://www.iqwig.de/download/a20-121\\_nivolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-121_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)
21. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340–66. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-229-1>
22. Zhang PF, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Future Oncol*. 2020 Jun;16(17):1189-1198. doi: 10.2217/fon-2019-0821. Epub 2020 May 14. PMID: 32407173
23. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:9.
24. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit*. 2010 Mar-Apr;24(2):154-70. Spanish. doi: 10.1016/j.gaceta.2009.07.011. Epub 2009 Dec 2. PMID: 19959258.
25. Red Española de Registros de Cáncer. [Estimación de la incidencia de cáncer en España, 2021 \(redcan.org\)](https://www.redcan.org/).
26. Muro K, Lordick F, Tsushima T, et al. Pan-Asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2019; 30: 34–43.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 2, 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf) (accessed June 6, 2019).
28. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal Cancer Practice Guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 2. *Esophagus* 2019; 16: 25–43.
29. Ritchie G, Gasper H, Man J, Lord S, Marschner I, Friedlander M, et al. Defining the most appropriate primary end point in phase 2 trials of immune checkpoint inhibitors for advanced solid cancers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):522–8.
30. 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. doi: 10.1200/JCO.20.01888.
31. Smyth EC, Lordick F. Nivolumab for previously treated squamous oesophageal carcinoma. *The Lancet Oncology*, 2019; 20 (11): 1468-1469. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30621-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30621-7)
32. Ling Peng, Bao-Dong Qin, Kui Xiao, Song Xu, Jin-Song Yang, Yuan-Sheng Zang, Justin Stebbing & Li-Ping Xie. A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. *OncoImmunology*. 2020; 9:1. DOI: [10.1080/2162402X.2020.1781333](https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1781333).
33. Lin MQ, Li YP, Wu SG, Sun JY, Lin HX, Zhang SY, He ZY. Differences in esophageal cancer characteristics and survival between Chinese and Caucasian patients in the SEER database. *Onco Targets Ther*. 2016;9:6435-6444. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/OTT.S112038>. Disponible en: <https://www.dovepress.com/differences-in-esophageal-cancer-characteristics-and-survival-between-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>.

34. Zhang J, Jiang Y, Wu C, Cai S, Wang R, Zhen Y, et al. Comparison of clinicopathologic features and survival between eastern and western population with esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis.* 2015;7(10):1780.
35. EMA/CHMP/205/95 Rev.5.
36. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, Boku N, Chin K, Hyodo I, et al. A phase II study of singleagent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:955-9.
37. Kato K, Tahara M, Hironaka S, Muro K, Takiuchi H, Hamamoto Y, et al. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67:1265-72.
38. Protocolo Cáncer esofágico y unión gastroesofágica. Elaborado por los miembros de la Comisión de Tumores Digestivos del Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Diciembre 2018. Disponible en: [https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user\\_upload/area\\_medica/comite\\_tumores/protocolo\\_cancer\\_esofago\\_union\\_ge\\_2018.pdf](https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/comite_tumores/protocolo_cancer_esofago_union_ge_2018.pdf)
39. FDA. Prescribing information for Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125514s055s056lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s055s056lbl.pdf) (Acceso febrero 2021)
40. Keytruda® (pembrolizumab): Withdrawn application. European Medicines Agency Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/keytruda-0> (europa.eu)

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia**

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Digestivo, renal y próstata**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.



## ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES			
Nombre	Nivolumab	Docetaxel	Paclitaxel
Presentación	Nivolumab concentrado para solución para perfusión. Vial 40mg/4ml Vial 100mg/10ml	Docetaxel concentrado para solución para perfusión. Vial 20 mg/2 ml Vial 80 mg/8 ml Vial 160 mg/16 ml Vial 20 mg/1 ml Vial 80 mg/4 ml Vial 160 mg/8 ml	Paclitaxel concentrado para solución para perfusión. Vial 30 mg/5 ml Vial 100 mg/16,7 ml Vial 150 mg/25 ml Vial 300 mg/50 ml
Posología	240 mg cada 2 semanas	75 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días	100 mg/m <sup>2</sup> cada semana durante 6 semanas seguido de un periodo de descanso de 2 semanas
Indicación aprobada en FT o no	En monoterapia. En pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) irreseccable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidina y platino.	Sin indicación aprobada en cáncer de esófago en FT	Sin indicación aprobada en cáncer de esófago en FT
Efectos adversos	Fatiga, rash, prurito, diarrea, tos, disnea, dolor de espalda, artralgia, pirexia, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas.	Neutropenia, anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia.	Mielosupresión, trombocitopenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia, mialgia, reacción de hipersensibilidad significativa, edema macular cistoide, reacciones en el lugar de la inyección
Utilización de recursos*	Administración Hospital de Día. Duración perfusión 30 minutos.	Administración Hospital de Día. Duración perfusión 60 minutos.	Administración Hospital de Día. Duración perfusión 60 minutos.
Conveniencia**	Vía intravenosa	Vía intravenosa	Vía intravenosa
Otras características diferenciales	No requiere pre medicación (salvo en pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas).Control estrecho del paciente durante el seguimiento del tratamiento.	Requiere pre medicación. Control estrecho del paciente durante el seguimiento del tratamiento.	Requiere pre medicación. Control estrecho del paciente durante el seguimiento del tratamiento.
* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.			
** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.			

Nota: Las alternativas en la tabla son los comparadores del estudio. Otra opción a considerar es el mejor tratamiento de soporte

**Tabla 2.** Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

Resultados principales del EC ATTRACTION-3						
<b>Supervivencia Global (SG)</b> Mediana de SG (meses) (IC del 95%)	10,91 (9,23, 13,34)	8,38 (7,20, 9,86)	2,53	HR 0,77 (0,62, 0,96)	p=0,0189	10 (6-67)
	<b>Tratamiento estudiado (nivolumab) N (210)</b>	<b>Tratamiento control (docetaxel o paclitaxel) N (209)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>			
<b>Tasa de SG a los 12 meses</b> (IC del 95%)	46,9% (39,9; 53,5)	34,4% (27,8; 40,9)	12,5%			
<b>Tasa de SG a los 18 meses</b> (IC del 95%)	30,5% (24,4; 36,9)	20,7% (15,4; 26,6)	9,8%			
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO) por investigador</b> Respondedores, n (%) (IC del 95%)	33 (19,3%) (13,7; 26,0)	34 (21,5%) (15,4; 28,8)	-2,13 (-10,87; 6,61)	0,88 (0,51; 1,50)	p=0,6323 N.S.	
<b>Tasa de control de la enfermedad TCE=RC+RP+PE</b> N, (%) (IC 95%)	64 (37,4%) (30,2; 42,1)	99 (62,7%) (54,6; 70,2)	-25,41 (-35,64; -15,19)	0,33 (0,21; 0,53)		
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP) por investigador.</b> <b>Criterios RECIST v1.1</b> Mediana de SG (meses) (IC del 95%)	1,68 (1,51; 2,73)	3,35 (2,99; 4,21)	(-) 1,67 (1,51-4,21)	HR 1,08 (0,87, 1,34)	P no aplicable	37 (15-32)-
	<b>Tratamiento estudiado (nivolumab) N (210)</b>	<b>Tratamiento control (docetaxel o paclitaxel) N (209)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>			
<b>Tasa de SLP a los 12 meses</b> (IC del 95%)	11,9% (7,8; 16,8)	7,2% (3,8; 12,0)	4,7%			
<b>Tasa de SLP a los 18 meses</b> (IC del 95%)	9,0% (5,5; 13,6%)	4,0 (1,6; 8,2%)	5,0%			
<b>Duración de la respuesta (DR)</b> Mediana de DR (meses) (IC 95%)	6,93 (5,4; 11,1)	3,91 (2,8; 4,2)	3,02			
Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; RP=respuesta parcial; PE=progresión de la enfermedad; EE=enfermedad estable.						

**Tabla 3.** Extracción de datos de la evaluación económica publicada

Extracción de datos de una evaluación económica publicada	
<b>Referencia:</b> Zhang PF, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma. Future Oncol. 2020 Jun;16(17):1189-1198. doi: 10.2217/fon-2019-0821. Epub 2020 May 14. PMID: 32407173	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Tipo de estudio:</b> Estudio coste-efectividad/coste-utilidad</li> <li>- <b>Fuente de datos:</b> Ensayo clínico ATTRACTION-3 trial</li> <li>- <b>Modelización:</b> Modelo de Markov.</li> <li>- <b>Perspectiva:</b> Pagador sistema sanitario China</li> <li>- <b>Población del escenario base:</b> Para el caso base se tuvo en cuenta los resultados de supervivencia del estudio ATTRACTION-3.</li> <li>- <b>Variables principales de resultado:</b> coste por AVAC ganado.</li> <li>- <b>Horizonte temporal:</b> 10 años</li> <li>- <b>Costes incluidos en el estudio:</b> Costes farmacológicos, de efectos adversos mayor o igual a 3, de administración, diagnósticos y de cuidados de soporte.</li> <li>- <b>Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud, ...):</b> Precios medicamentos en China y literatura científica.</li> <li>- <b>Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:</b> 3%.</li> <li>- <b>Valores de utilidad considerados:</b> Se obtuvieron datos de utilidad de literatura científica.</li> <li>- <b>Análisis de sensibilidad:</b> Se realizó un análisis de sensibilidad univariante para todos los parámetros aplicando un rango entre -20% y + 20%. También se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico con el que se obtuvo las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad. Para el PSA solo se mantuvo constante el precio de Nivolumab.</li> <li>- <b>Conflicto de intereses:</b> No conflicto de interés.</li> </ul>	
<b>COSTES</b>	<b>Incrementos</b>
Coste China	14.627,9 \$ // 12.018,2 €
<b>EFFECTOS</b>	<b>Utilidad incremental</b>
AVAC	0,107
<b>RATIO DE COSTE UTILIDAD INCREMENTAL</b>	<b>RCUI</b>
China	136.709,3 \$/AVAC // 112.320,05 €/AVAC
Abreviaturas: AVAC= años de vida ajustados por calidad. PSA= análisis de sensibilidad probabilístico, de sus siglas en inglés probabilistic sensitivity analyses RCUI= ratio coste utilidad incremental.	
Los datos se presentan en euros. Para ello, se ha empleado el cambio 1 EUR = 1,21723 USD del día 8 de junio de 2021. <a href="https://www.xe.com/es/currencyconverter/">https://www.xe.com/es/currencyconverter/</a>	

**Tabla 4.** Distribuciones exploradas para la variable supervivencia global. En columnas se ofrece el Criterio de Información de Akaike (AIC) para cada tipo de distribución estudiada.

	Weibull	Gamma	Loglineal	Gomperzt	Lognormal
Nivolumab	1138,5	1136,1	1132,9	1144,2	1129,2
Quimioterapia	899,0	895,0	895,1	909,5	887,9

**Tabla 5.** Distribuciones exploradas para la variable supervivencia libre de progresión. En columnas se ofrece el Criterio de Información de Akaike (AIC) para cada tipo de distribución estudiada.

	Weibull	Gamma	Loglineal	Gomperzt	Lognormal
Nivolumab	907,3	910,2	852,1	879,1	848,6
Quimioterapia	1.040,7	1025,117	985,6327	1057,07	989,0535

Tabla 6. Parámetros del modelo

Parámetros del modelo			
Concepto	Valor medio		Referencia
Coste mes fármacos (€)			
	Valor caso base	DE/rango	
Coste mensual Nivolumab	<b>7.431,17</b>	±70%	Asunción
Coste mensual Paclitaxel	<b>967</b>	n.a	OPR
Coste mensual Docetaxel	<b>406</b>	n.a	OPR
Coste mensual mejor tratamiento de soporte	<b>100</b>	±20%	Asunción
Coste de eventos adversos (€)			
Coste EA anemia	3.106,93	0-3106,93	Precios públicos Comunidad de Madrid 2017
Coste EA diarrea	61,53	0-61,53	Olry de Labry et al 2021
Coste EA fatiga/astenia	2.499,36	0-2499,36	Precios públicos Comunidad de Madrid 2017
Coste EA neutropenia	3.624,07	0-3624,07	Precios públicos Comunidad de Madrid 2017
Coste EA Nauseas/vómitos	2.003,55	0-2003,55	Precios públicos Comunidad de Madrid 2017
Valores de utilidad			
	Valor caso base	DE/rango	
Utilidad libre de progresión	0,741	0,02	Zhang et al. 2020
Utilidad progresión	0,581	0,02	Zhang et al. 2020
Utilidad anemia	0,660	0,03	Shabaruddin et al. 2013
Utilidad fatiga	0,660	0,03	Shabaruddin et al. 2013
Utilidad neutropenia	0,640	0,02	Shabaruddin et al. 2013
Utilidad nauseas	0,600	0,20	Shabaruddin et al. 2013
Utilidad diarrea	0,612	0,20	Shabaruddin et al. 2013

Abreviaturas: EA= efectos adversos; n.a= no aplica; OPR= Orden de precios de referencia.

Tabla 7. Costes de medicamentos comparados

Precio (1)	Nivolumab PVL SNS (10mg/ml, 1 vial de 10 ml)* =1.425 € Nivolumab PVL SNS (10mg/ml, 1 vial de 4 ml)*=570 €	Docetaxel PVL referencia (20mg/1ml, 1 vial de 1 ml; código conjunto H196) = 43,79	Paclitaxel PVL referencia (6mg/ml, 1 vial de 5 ml; código conjunto H261)= 39,27
Posología (2)	240 mg cada 2 semanas	75 mg/m2 cada 21 días	100 mg/m2 cada semana durante 6 semanas seguido de un periodo de descanso de 1 semana
CT Ciclo/ día (3)	3.420 € c/2sem 244,29€ día	280,31/c21 días, 13,35 día (6,38 viales)	222,53 / c semana (1.335,18€ 6 semanas), 31,79 día (5,67 viales)
SLPm meses (IC95%)	1,68 (1,51-2,73)	3,02 (2,46-4,21)	4,11 (2,69-4,21)
CT mes	7.431,17 €	406.05 €	96.99 €
CT f(SLPm)	12.484,37 €	1.226,27 €	3.974,58 €
SGm meses (IC95%) (4)	10,9 (9,23-13,34)	7,62 (6,11-10,68)	8,51 (6,87-9,89)
CT / AV	13.744,26 €	1.931,13 €	5.604,31 €

Abreviaturas: CT= coste total; SLPm= mediana supervivencia libre de progresión; SG= supervivencia global; AV= años de vida.

(1) Precio notificado para nivolumab publicado en los acuerdos de la web (<https://www.msccbs.gob.es/profesionales/farmacia/CIPMyPS.htm>) y OPR para paclitaxel y docetaxel (<https://www.boe.es/boe/dias/2020/11/28/pdfs/BOE-A-2020-15176.pdf>)

(2) Posología basada en el ensayo ATTRACTION-3 para nivolumab. El resto según ficha técnica.

(3) Para los cálculos de costes se ha tomado como referencia peso medio de 70kg, superficie corporal 1,7m2, 1 año= 52,14 semanas, 1 mes=4,345 semanas, 1 mes= 30,42 días.

(4) Mediana de seguimiento EC ATTRACTION-3 de 10,5 meses para el grupo de nivolumab y de 8,0 meses para el grupo de quimioterapia

A partir de los datos de duración de tratamiento por SLP (variable secundaria), se obtuvieron los ciclos susceptibles a recibir y con ellos los costes de los distintos tratamientos y escenarios.

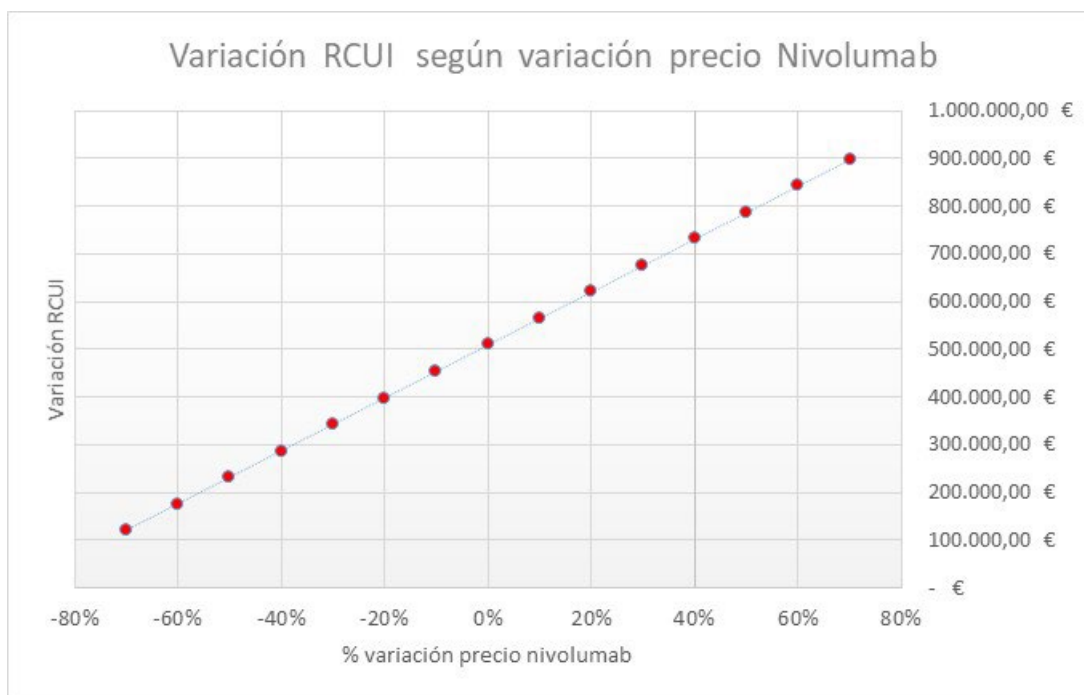
\* Acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos. Sesión 191 de 30 de mayo de 2019

Tabla 8. Resultados del modelo para el caso base

Tratamientos	Coste total	Coste incremental	AVAC total	AVAC incremental	RCUI
Horizonte temporal 34 meses					
QUIMIOTERAPIA	3.832,70		0,68		
NIVOLUMAB	44.307,32	40.474,61	0,73	0,05	793.415,39
Horizonte temporal 70 meses					
QUIMIOTERAPIA	3.835,54		0,69		
NIVOLUMAB	44.485,82	40.650,28	0,77	0,08	509.460,34

Abreviaturas: AVAC= años de vida ajustados por calidad. RCI= ratio coste utilidad incremental

**Figura 5.** Gráfico de la variación de la ratio coste utilidad incremental (RCUI) según la variación del precio mensual de nivolumab en el rango de +/- 70%



**Figura 6.** Plano coste-efectividad del análisis probabilístico

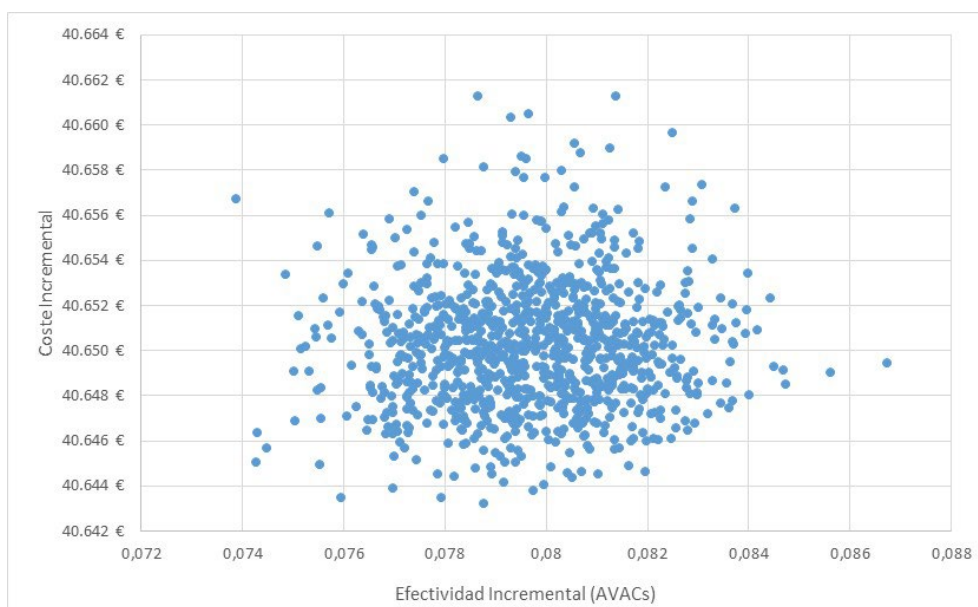


Figura 7. Curva de aceptabilidad

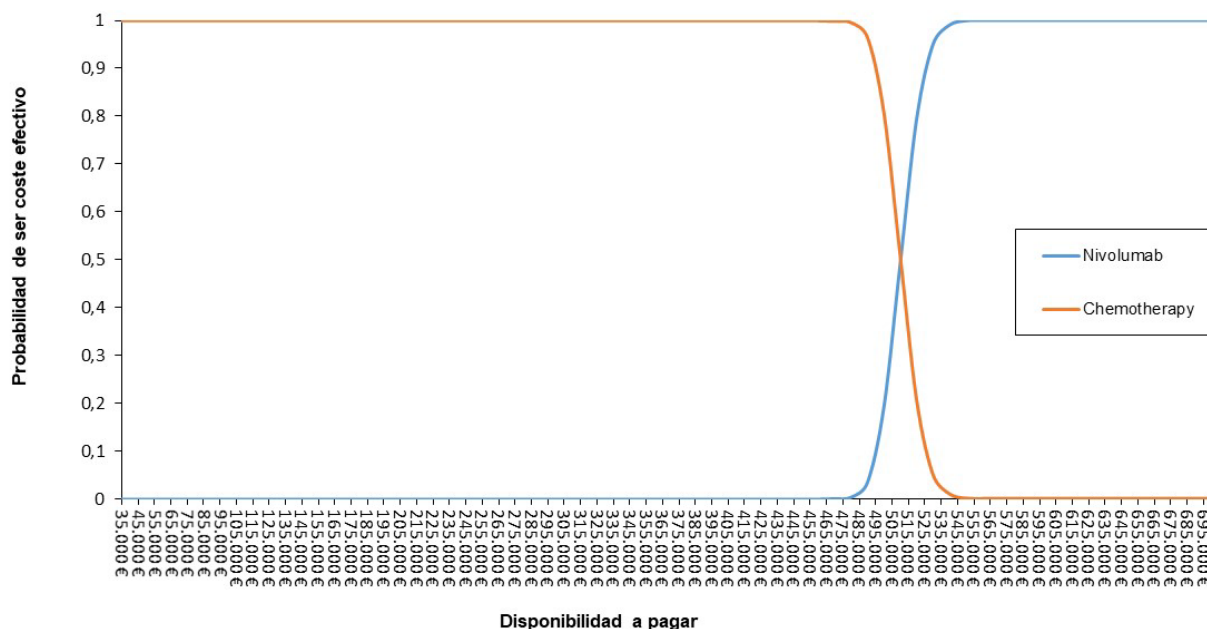


Tabla 9. Análisis umbral

	25.000 euros/AVAC	30.000 euros/AVAC	60.000 euros/AVAC
Análisis basal horizonte temporal 34 meses	840 €	881 €	1.140 €
Análisis basal horizonte temporal 70 meses	954 €	1.023 €	1.425 €

Abreviaturas: AVAC= años de vida ajustados por calidad.

Tabla 10. Flujo de pacientes para el impacto presupuestario

Población estimada	N	Fuente	Población estimada
Población Española	47.385.107	Población 2020 INE*	Población Española
Incidencia Cáncer esofágico	2.368	SEOM 2021(2) y REDECAN 2021(25)	Incidencia Ca esofágico
Prevalencia Cáncer esofágico	4.223	SEOM 2021 (2) y REDECAN 2021 (25)	Prevalencia Ca esofágico
Total pacientes Cáncer esofágico	3.315	NA	Total pac Ca esofágico
Pacientes con CCEE	2.486	Opinión de expertos	Pacientes con CCEE
Pacientes con CCEE metastásico	995	Opinión de expertos	Pacientes con CCEE metastasico
Pacientes con CEE metastasico tratable	796	Opinión de expertos	Pacientes con CEE metastasico tratable
Pacientes con CEE metastasico tratable en 1L	716	Opinión de expertos	Pacientes con CEE metastasico tratable en 1L
Pacientes de CCEE metastásico pretratados	358	Opinión de expertos	Pacientes de CCEE metastásico pretratados

\*Publicado en el Real Decreto 1065/2021, de 30 de noviembre, por el que se declaran oficiales las cifras de población resultantes de la revisión del Padrón municipal referidas al 1 de enero de 2021(<https://www.boe.es/eli/es/rd/2021/11/30/1065>).



**Tabla 11.** Análisis de impacto presupuestario solo con costes de medicamentos

	<b>Año 1</b>	<b>Año 2</b>	<b>Año 3</b>
Escenario actual	629.184,63 €	639.289,33 €	649.556,32 €
Escenario futuro	4.337.985,84 €	4.407.653,90 €	4.478.440,82 €
Impacto	3.708.801,22 €	3.768.364,57 €	3.828.884,50 €

**Tabla 12.** Análisis de impacto presupuestario con costes de medicamentos y costes de eventos adversos

	<b>Año 1</b>	<b>Año 2</b>	<b>Año 3</b>
Escenario actual	639.294,28 €	649.459,64 €	659.787,65 €
Escenario futuro	4.342.598,78 €	4.412.294,51 €	4.483.109,27 €
Impacto	3.703.304,50 €	3.762.834,86 €	3.823.321,62 €