

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-193/V1/06112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en cáncer colorrectal irresecable o metastásico con MSI-H o dMMR después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidinas

Fecha de publicación: 07 de noviembre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Pembrolizumab (Keytruda®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia (24,26,27).....	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	8
Seguridad (24,26,27).....	8
Valoración del beneficio clínico.....	9
Discusión.....	9
Conclusión.....	13
Grupo de expertos.....	15
Anexo.....	16
Referencias.....	18

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales, ocupa el tercer lugar en términos de incidencia y el segundo en términos de mortalidad en todo el mundo (1). En España es la segunda causa de cáncer, en hombres por detrás del cáncer de próstata, y en mujeres tras el cáncer de mama (2). Se estima que cada año en nuestro país se diagnostican alrededor de 40.000 nuevos casos de CCR y el 39% fallecen debido a esta enfermedad (3,4). En España se estima que en el año 2022 se diagnosticarán 28.706 cánceres de colon (17.608 en varones y 11.098 en mujeres) y 14.664 cánceres de recto (9.254 en varones y 5.410 en mujeres) (5). La incidencia de CCR distribuida por sexos es del 16,7% en hombres y del 13,3% en mujeres (6).

La mayoría de los pacientes con CCR son mayores de 60 años en el momento del diagnóstico, siendo menos frecuente que se diagnostique en menores de 40 años.

El CCR es una enfermedad multifactorial influenciada por determinantes genéticos y ambientales. Se han identificado algunos factores de riesgo relacionados con una mayor probabilidad de desarrollar CCR, como son: alimentación,



obesidad, sedentarismo, tabaquismo, edad, antecedentes de pólipos colorrectales o de enfermedad inflamatoria intestinal y antecedentes familiares de CCR, entre otros. Entre el 70% y 80% de los CCR son esporádicos, mientras que los restantes presentan algún tipo de componente hereditario.

A nivel histológico, el adenocarcinoma es el tipo más frecuente, llegando a representar cerca del 95% de los CCR.

Con respecto al estadio, se estima que en el momento del diagnóstico un 20-25% de los pacientes presentan metástasis, y que aproximadamente un tercio de los pacientes con CCR en estadios más iniciales las desarrollarán durante el tratamiento (7,8).

La mutación de BRAF se encuentra en el 7-10% de los pacientes con CCR metastásico (CCRm) siendo mutuamente excluyente con las mutaciones de RAS. Ocurre con más frecuencia en tumores con inestabilidad de microsatélites (9). En la selección de un tratamiento oncoespecífico en el estadio metastásico es preciso conocer el estado mutacional de RAS/BRAF y el estatus de las proteínas reparadoras.

En Europa, la supervivencia media a 5 años es del 57% para el cáncer de colon y del 55,8% para el cáncer de recto (3). La supervivencia relativa a 5 años en España es de un 64% para la enfermedad localizada (10). El pronóstico actual de los pacientes con CCRm alcanza medianas de supervivencia de 24-36 meses, con un 15% de los casos vivos a los 5 años.

Se han identificado diversos patrones de carcinogénesis colorrectal, y se han descrito al menos tres vías principales, las cuales pueden no excluirse entre sí. Estas vías son: la inestabilidad cromosómica (CIN, por sus siglas en inglés, *chromosomal instability*) o vía supresora, la inestabilidad de microsatélites (MSI, por sus siglas en inglés, *microsatellite instability*) o vía mutadora y el fenotipo metilador de los islotes CpG (CIMP, por sus siglas en inglés, *CpGisI and methylator phenotype*). Alrededor del 85% de los cánceres colorrectales esporádicos se producen por la vía de la inestabilidad cromosómica (11). La vía de MSI se observa en el 15-20% de los tumores esporádicos y en el CCR hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch). La inestabilidad de los microsatélites es la acumulación de errores de inserción o delección en las secuencias de repetición de los microsatélites en las células cancerosas como resultado de una deficiencia en una o más de las principales proteínas de reparación de errores de ADN (dMMR, por sus siglas en inglés *deficiency mismatch repair* o sistema de reparación por apareamiento erróneo) (11,12). Los análisis de inestabilidad de microsatélites (ensayos MSI) miden la capacidad de una célula para reparar errores durante la replicación del ADN. Este sistema de reparación es codificado por los genes MLH1 o MSH2 y, en menor medida, MSH6 y PMS2. Si los MMR están mutados, se producirá una acumulación de anomalías, dando lugar a inestabilidad de microsatélites (13,14). Aproximadamente el 80% de los CCR con inestabilidad se deben a la hipermetilación del MLH1, mientras que un 20% se asocia con mutaciones germinales de los genes MMR (15).

El síndrome de Lynch es una enfermedad autosómica dominante, que presenta predisposición a CCR en edades tempranas, debido principalmente a mutaciones en los genes de reparación del DNA como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Estos pacientes muestran deficiencia en dichos genes dada por la presencia de MSI, que viene siendo el eslabón fundamental en este síndrome (16).

Según cuál sea el grado de alteración de los genes codificantes de las proteínas MMR, la inestabilidad de los microsatélites se denomina MSI-H (H: *high*/alta) o MSI-L (L: *low*/baja). Cuando no existe inestabilidad de los microsatélites se dice que poseen microsatélites estables (MSS). En general, los tumores se clasifican como MSI-H (incluida la deficiencia de MMR) cuando la inmunohistoquímica (IHC, por sus siglas en inglés, *immunohistochemistry*) no detecta la expresión de al menos 1 de las 4 proteínas producidas por los genes de MMR, o cuando el 30% o más de los loci muestran inestabilidad cuando se evalúa a los pacientes con técnicas como IHC o reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés, *polymerase chain reaction*) (17). Se ha adoptado un punto de corte empírico para la MSI de 30%, dando tres posibles resultados: inestabilidad alta (>30%), inestabilidad baja (<30%) y estabilidad de microsatélites (0%) (18).

La inestabilidad de los microsatélites tiene actualmente interés para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de varios tipos de cáncer. Se ha observado MSI-H y/o dMMR en distintos tipos de cáncer, como el CCR, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, tumores del tracto biliar y urinario, cáncer de ovario y de mama (19). Aproximadamente el 12-15% de todos los CCR y el 4% de los CCR metastásicos presentan MSI-H y/o dMMR (20).

Los CCR con MSI tienen características clínico-patológicas distintas de los CCR con MSS. La edad al diagnóstico menor de 50 años, mayor porcentaje de la localización en el colon derecho, la presencia de una reacción linfocitaria manifiesta y un patrón de crecimiento medular son predictores de inestabilidad de microsatélites (21).

El objetivo del tratamiento en pacientes con cáncer avanzado o metastásico es paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

La selección del tratamiento en un paciente con CCRm debe tener en cuenta varios factores, como son: la localización en el colon del tumor primario, la localización única o múltiple de las metástasis, la afectación visceral, el volumen de la enfermedad metastásica, su presentación clínica, el estado mutacional de RAS y BRAF, la terapia que ha recibido el paciente en la adyuvancia o en estadios previos y factores propios del paciente como la edad, la existencia de comorbilidades y el estado general (22).

La cirugía continúa siendo la modalidad de tratamiento curativa en el CCR con enfermedad limitada. En los pacientes con enfermedad metastásica, los abordajes de tratamiento como la cirugía, el tratamiento farmacológico, la radioterapia y las técnicas locorregionales, dependerán de la resecabilidad del tumor primario y las metástasis detectadas. El tratamiento farmacológico es la base del manejo de los pacientes con enfermedad metastásica. Los agentes biológicos y la terapia dirigida han asumido un papel importante en el tratamiento de estos casos, con una selección cada vez más guiada por el análisis genético del tumor. La presencia de tumores dMMR y/o MSI-H permite el abordaje del CCR con los nuevos tratamientos basados en inmunoterapia (19).

El análisis conjunto del estado general y de las comorbilidades del paciente, las características biológicas del tumor y el objetivo de tratamiento guían la estrategia terapéutica inicial más adecuada en cada caso (23).

Hasta la fecha, las opciones de tratamiento aprobadas en la Unión Europea específicamente en pacientes con CCR irreseccable o metastásico MSI-H/dMMR en segunda línea después de una quimioterapia combinada previa basada en fluoropirimidinas son pembrolizumab en monoterapia (24) y nivolumab en combinación con ipilimumab (25), otras posibles opciones son la quimioterapia o fármacos antiangiogénicos/anti-EGFR. El tratamiento de primera línea para pacientes con enfermedad metastásica irreseccable es la quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina (fluorouracilo) con oxaliplatino o irinotecán y un agente frente al factor de crecimiento endotelial antivascolar (VEGF) o un anticuerpo monoclonal [mAb] contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en función de la mutación de RAS o la inmunoterapia con pembrolizumab en pacientes con CCR irreseccable o metastásico MSI-H/dMMR.

En el anexo se muestra una tabla con las alternativas similares en segunda línea.

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab en monoterapia está autorizado para el tratamiento de primera línea del CCRm con MSI-H o con dMMR en adultos y en CCRm o irreseccable con MSI-H o dMMR después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina (24), ésta última indicación es la que se evalúa en este informe.

La dosis recomendada de pembrolizumab en monoterapia en adultos es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas en perfusión intravenosa. La administración de pembrolizumab puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 35 ciclos (aproximadamente 2 años). No se recomienda la

reducción de la dosis. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento en función de la seguridad y tolerabilidad de cada paciente.

De acuerdo a los modelos y simulación de las relaciones dosis/exposición de pembrolizumab, no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia o en la seguridad entre las dosis de 200 mg cada 3 semanas, de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y de 400 mg cada 6 semanas.

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con pembrolizumab. Como pembrolizumab se elimina de la circulación mediante catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Antes de iniciar tratamiento se debe determinar el estado tumoral MSI-H/dMMR mediante una prueba validada.

Keytruda® (pembrolizumab) está disponible como concentrado para solución para perfusión. El vial de 4 ml contiene 100 mg de pembrolizumab (25 mg/ml).

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral (24).

Eficacia (24,26,27)

La eficacia y seguridad de pembrolizumab en monoterapia en pacientes con CCR irreseccable o metastásico con MSI-H o dMMR que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina, se basa en los resultados de las cohortes A y B del ensayo KEYNOTE-164 de fase II multicéntrico, internacional, no aleatorizado, abierto, multicohorte, de un solo brazo. No se presentaron estudios de dosis-respuesta. En la cohorte A los pacientes habían sido tratados previamente con al menos 2 líneas de tratamiento estándar (fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán) y en la cohorte B habían sido tratados previamente con al menos una línea de tratamiento sistémico estándar (fluoropirimidina + oxaliplatino o fluoropirimidina + irinotecan ± factor de crecimiento endotelial antivascolar [anti-VEGF]/anticuerpo monoclonal [mAb] contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR]).

En el estudio KEYNOTE-164 se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con CCR no reseccable, localmente avanzado o metastásico confirmado histológicamente (estadio IV) con MSI-H o dMMR confirmado por un laboratorio local [por ICH o PCR (27)], que habían recibido tratamiento quimioterápico previo, con estado funcional ECOG de 0 o 1, enfermedad medible según criterios RECIST v1.1 confirmada por revisión radiológica central independiente (RCI), sin alteraciones funcionales, con esperanza de vida de al menos 3 meses y con progresión de la enfermedad tras un tratamiento de quimioterapia sistémica previo y con un seguimiento mínimo de 6 meses. Se excluyeron del estudio pacientes con metástasis cerebrales activas y/o meningitis carcinomatosa, pacientes con enfermedad autoinmune activa con tratamiento sistémico en los 2 años previos, pacientes con inmunodeficiencia o en tratamiento con esteroides sistémicos o cualquier otro tratamiento inmunosupresor en los 7 días previos, u otra neoplasia previa. No se permitió el tratamiento previo con inmunoterapia (anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2) o cualquier otro anticuerpo inmunomodulador o radioterapia en las dos semanas previas al inicio del estudio. Los pacientes debían haberse recuperado de cualquier toxicidad del tratamiento previo.

Los pacientes debían tener muestra de tejido evaluable para el análisis de biomarcadores. El estado tumoral MSI o MMR se determinó de forma prospectiva utilizando PCR o IHC, respectivamente.

Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab por vía intravenosa cada 3 semanas hasta un máximo de 35 ciclos, toxicidad inaceptable o progresión radiológica de la enfermedad. Se pudo interrumpir el tratamiento si se había alcanzado una respuesta completa (RC) confirmada por revisión central y recibido tratamiento durante al menos 6 meses (8 dosis de pembrolizumab) y al menos 2 dosis de pembrolizumab tras confirmar la RC. Los pacientes a los que se les suspendió el tratamiento por RC, que posteriormente presentan progresión radiológica de la enfermedad, podían recibir de nuevo pembrolizumab a la progresión por 1 año (17 ciclos) a criterio del investigador (retratamiento).

Se realizó la evaluación del estado tumoral cada 9 semanas durante el primer año y luego cada 12 semanas, o con mayor frecuencia si estaba clínicamente indicado, hasta la progresión de la enfermedad.

La población total de pacientes que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab, fue la población primaria para el análisis de eficacia y seguridad.

La variable principal de eficacia en las dos cohortes (A y B) fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por RCI según criterios RECIST 1.1 en pacientes con CCR con dMMR o MSI-H. La TRO se definió como la proporción de pacientes con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) confirmada por RCI. Los pacientes con respuesta no evaluable, desconocida o faltante se consideraron no respondedores (26). Las variables secundarias para las cohortes A y B fueron la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por RCI según criterios de evaluación de la respuesta de tumores sólidos RECIST v1.1 y la supervivencia global (SG). La DR en pacientes con RC o RP se definió como el tiempo desde la primera evidencia documentada de RC o RP hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero y la TCE como el porcentaje de participantes que logran RC o RP confirmada o enfermedad estable (EE) durante al menos 24 semanas antes de cualquier evidencia de progresión (TCE = RC+RP+EE).

Se incluyeron 124 pacientes con CCR MSI-H/dMMR localmente avanzado no resecable o metastásico tratado previamente, 61 en la cohorte A (≥ 2 líneas de terapia previa) y 63 en la cohorte B (≥ 1 línea de terapia previa). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 36,1 meses (rango: 0,1 a 47,8) en el momento del primer análisis con fecha de corte de datos (09-septiembre-2019). En el momento de este análisis, 38 (30,6%) pacientes habían completado el tratamiento con pembrolizumab y de los 85 (68,5%) que habían suspendido el tratamiento, el motivo principal fue la progresión de la enfermedad (58 pacientes, 46,8%), en 10 (8,1%) se suspendió por efectos adversos, en 10 (8,1%) por decisión del paciente y en 7 (5,6%) por otros motivos. No se planificó ningún análisis intermedio para la cohorte B. El análisis final debía realizarse cuando todos los pacientes hubieran tenido un seguimiento de al menos 6 meses. Las cohortes A y B se evaluaron de forma independiente, sin ajuste por multiplicidad.

Posteriormente, se proporcionaron datos actualizados con fecha de corte del 19 de febrero de 2021, con una mediana de duración del seguimiento de 31,4 y 52,7 meses para la cohorte A y la cohorte B, respectivamente (26).

Las características basales de los 124 pacientes incluidos en el ensayo KEYNOTE-164 a fecha de corte de 19-febrero-2021 fueron: mediana de edad de 55,5 años (rango de 21 a 84), el 33,1% $>$ 65 años; 55,6% varones; 67,7% de raza blanca, 26,6% de raza asiática; 41,1% ECOG de 0 y 58,9% ECOG de 1. El 96,8% de los pacientes tenía enfermedad M1 y el 3,2% enfermedad M0 (irresecable localmente avanzado), el 100% en estadio IV de la enfermedad, sin metástasis cerebrales. Un paciente no presentó MSI-H. El 31,5% de los pacientes tenían mutaciones KRAS (8,9% indeterminado), el 5,6% NRAS (49,2% indeterminado). El 12,1% de los pacientes tenían mutaciones de BRAF (38,7% indeterminado) y el 35,5% tenían mutaciones de RAS (33,9% indeterminado). El 69,4% de los pacientes no habían recibido previamente tratamiento neoadyuvante o adyuvante. El 75,8% de los pacientes recibieron 2 o más líneas previas de tratamiento, el 17,7% tres líneas de tratamiento previo.

En cuanto a las líneas de tratamiento previas, en la cohorte A el 9,8% había recibido una, el 45,9% había recibido dos y el 44,3% ≥ 3 y en la cohorte B, el 38,1% había recibido una, el 31,7% dos y el 30,2% ≥ 3 líneas previas a fecha de corte de datos de 09-septiembre-2019. En ambas cohortes, se consideró que los pacientes con terapia adyuvante/neoadyuvante previa tenían 1 línea de terapia si la enfermedad de ese paciente había progresado dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento. Atendiendo al tipo de tratamiento previo, en la cohorte A, todos los pacientes habían recibido ≥ 1 línea de quimioterapia previa [100% fluoropirimidinas (5-FU o capecitabina), 95,1% oxaliplatino y 95,1% irinotecán] y el 86,9% había recibido terapia biológica previa [50,8% anti-EGFR (41% cetuximab, 16,4% panitumumab) y 73,8% antiangiogénicos (73,8% bevacizumab, 6,6% aflibercept)], el 8,2% recibió regorafenib y el 4,9% trifluridina/tipiracilo. En la cohorte B todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa [100% fluoropirimidina (5-FU o capecitabina), 96,8% oxaliplatino y 65,1% irinotecán] y el 69,8% había recibido terapia biológica previa [30,2% anti-EGFR (11,1% cetuximab, 20,6% panitumumab) y 54% antiangiogénicos (54% bevacizumab, 1,6% aflibercept)], el 7,9% recibió regorafenib y el 3,2% trifluridina/tipiracilo.

Los resultados de eficacia actualizados con fecha de corte de datos de 19-febrero-2021 en la población total del estudio KEYNOTE-164 y en las cohortes A y B se resumen en la tabla 1 (26). La mediana de seguimiento en meses fue de 37,3 (rango: 0,1 a 65,2) considerando la población global del estudio y fue 31,4 y 52,7 meses para la cohorte A y la cohorte B, respectivamente.

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-164 en pacientes con cáncer colorrectal con MSI-H o dMMR. Fecha de corte de datos de 19-febrero-2021.

Cáncer colorrectal	Pembrolizumab N=124	Cohorte A N=61 3L+	Cohorte B N=63 2L+
Variable principal: Tasa de respuesta objetiva (TRO)* RCI - RECIST v 1.1			
TRO (RC + RP), % (IC 95%)	33,9% (25,6-42,9)	32,8% (21,3-46,0)	34,9% (23,3-48,0)
Respuestas completas (RC), % (IC 95%)	9,7% (5,1-16,3)	4,9% (1,0-13,7)	14,3% (6,7-25,4)
Respuestas parciales (RP), % (IC 95%)	24,2% (17,0-32,7)	27,9% (17,1-40,8)	20,6% (11,5-32,7)
Enfermedad estable (EE), % (IC 95%)	19,4% (12,8-27,4)	18,0% (9,4-30,0)	20,6% (11,5-32,7)
Progresión de la enfermedad (PE), % (IC 95%)	42,7% (33,9-51,9)	45,9% (33,1-59,2)	39,7% (27,6-52,8)
Tasa control de la enfermedad (TCE = RC+RP+EE), % (IC 95%)	53,2% (44,1-62,2)	50,8 (37,7-63,9)	55,6 (42,5-68,1)

Variables secundarias			
Duración de la respuesta (DR)*			
Pacientes con respuesta	N=42	N=20	N=22
Mediana de DR en meses (rango)	NA (4,4 - 58,5+)	NA (6,2- 58,5+)	NA (4,4 - 52,4+)
% de pacientes con duración ≥ 12 meses#	95,1%	95%	95,5%
% de pacientes con duración ≥ 36 meses#	92,2%	89,7%	95,5%
Tiempo hasta la respuesta (TTR), meses			
Mediana TTR, meses (rango)	Mediana TTR, meses (rango)	Mediana TTR, meses (rango)	Mediana TTR, meses (rango)
Supervivencia libre de progresión (SLP) RCI RECIST v1.1			
% pacientes con evento	% pacientes con evento	% pacientes con evento	% pacientes con evento
Mediana SLP, meses (IC 95%)	Mediana SLP, meses (IC 95%)	Mediana SLP, meses (IC 95%)	Mediana SLP, meses (IC 95%)
Tasa SLP 12 meses, %	Tasa SLP 12 meses, %	Tasa SLP 12 meses, %	Tasa SLP 12 meses, %
Tasa SLP 24 meses, %	Tasa SLP 24 meses, %	Tasa SLP 24 meses, %	Tasa SLP 24 meses, %
Tasa SLP 36 meses, %	Tasa SLP 36 meses, %	Tasa SLP 36 meses, %	Tasa SLP 36 meses, %
Supervivencia global (SG)			
% pacientes con evento	55,6%	62,3%	49,2%
Mediana SG, meses (IC 95%)	36,1 (24,0 - NA)	31,4 (21,4 - 58)	47,0 (19,2 - NA)
Tasa SG 12 meses, %	74,2%	72,1%	76,2%
Tasa SG 24 meses, %	59,1%	55,3%	63,0%
Tasa SG 36 meses, %	50,5%	---	---
Tasa SG 48 meses, %	44,3%	---	---

* Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas.

Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

+ Indica que no hay progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación de la enfermedad.

NA = no alcanzada.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Las principales limitaciones del estudio KEYNOTE-164 son que se trata de un ensayo abierto, sin grupo control, con un número limitado de pacientes y no aleatorizado, con variables intermedias para determinar la eficacia de la intervención, que no permiten conocer el beneficio real que aporta pembrolizumab. La limitación del pequeño tamaño de la muestra tampoco permite un análisis de subgrupos sólido y el sesgo en la selección de los pacientes podría no reflejar la población real de pacientes en práctica clínica.

La elección de una variable intermedia (TRO) como principal, aunque se considera aceptable para evaluar la actividad de un fármaco en el contexto de estudios de un solo brazo (28), puede suponer una limitación, dado que las tasas de respuesta pueden no representar el beneficio clínico.

Otra limitación es la incertidumbre en cuanto al valor pronóstico del biomarcador MSI-H o dMMR en la población con CCR. La determinación de MSI-H o dMMR se evaluó localmente dada la disponibilidad limitada de muestras de tejido, y no pudo confirmarse por un laboratorio central.

En relación al perfil de seguridad, la propia naturaleza del estudio (abierto, sin grupo control, sin aleatorización y sin ciego), no permite una atribución causal concluyente del perfil de efectos adversos de pembrolizumab en la indicación evaluada. Si bien, la información proporcionada hasta ahora es consistente con el perfil de toxicidad conocido de pembrolizumab en otras indicaciones autorizadas y no se han generado nuevos problemas de seguridad.

No se dispone de datos en pacientes con peor estado funcional (ECOG ≥ 2), ni en pacientes con metástasis cerebrales y/o meningitis carcinomatosa ni con comorbilidades, ni en pacientes tratados en primera línea con inmunoterapia. y los datos de seguridad en pacientes ≥ 75 años son muy limitados.

Por el momento, no se dispone de comparaciones directas ni indirectas adecuadas para conocer el beneficio frente a la combinación nivolumab+ipilimumab o la quimioterapia estándar.

Seguridad (24,26,27)

Los datos de seguridad de pembrolizumab en CCRm con MSI-H o dMMR proceden de 124 pacientes del ensayo KEYNOTE-164 (fecha corte datos de 9-septiembre-2019), 61 de la cohorte A y 63 de la cohorte B. En el momento del corte de datos, ningún paciente de la cohorte A y un paciente (1,6%) de la cohorte B, seguían recibiendo pembrolizumab.

En la cohorte A el 62% de los pacientes presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento (EART) de cualquier grado, siendo EART de grado 3-4 en el 16% (27). Dos pacientes suspendieron el tratamiento por EART (un caso por neumonitis y otro por hepatitis). Los EART más frecuentes fueron artralgia (16%), náuseas (16%), diarrea (13%), astenia (13%), prurito (13%) y fatiga (10%). Los efectos adversos inmunomediados (EAIM) ocurrieron en el 21%, con un 7% de EAIM de grado 3-4 (pancreatitis, hepatitis, neumonitis, y toxicidad cutánea).

En la cohorte B el 70% de los pacientes presentaron algún EART, siendo el 13% EART de grado 3-4. Dos pacientes suspendieron el tratamiento por toxicidad (neumonitis) (27). Los EART más frecuentes fueron fatiga (17%), hipotiroidismo (17%), hipertiroidismo (11%), artralgia (11%), diarrea (11%). Los EAIM ocurrieron en el 27%, con un 2% de EAIM de grado 3-4 (colitis y neumonitis).

Un paciente en la cohorte A y dos pacientes en la cohorte B interrumpieron el tratamiento por EAIM. En ninguna de las cohortes se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento (27).

Con pembrolizumab, al igual que con otros inhibidores PD-1/PD-L1 se han comunicado reacciones adversas asociadas con el sistema inmunitario, que pueden ser graves. Los EA de especial interés (EAEI) son eventos relacionados con el

sistema inmunitario (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario) y reacciones relacionadas con la infusión.

El perfil de seguridad de pembrolizumab en el conjunto agrupado con tumores MSI-H, como ya se ha observado en otros ensayos y en otras indicaciones es ligeramente peor en ≥ 65 años en comparación con pacientes más jóvenes, con mayor proporción de EART, EART grado ≥ 3 , efectos adversos graves (EAG) relacionados con el tratamiento y EA que llevan a modificar o suspender el tratamiento con pembrolizumab (27). Se han observado frecuencias más altas de EAG y EAG relacionados con el tratamiento en pacientes sintomáticos (ECOG = 1) en comparación con pacientes asintomáticos (ECOG = 0). La incidencia de EA fue generalmente más alta en los pacientes con ECOG > 1 en comparación con aquellos con ECOG de 0 (EA de grado ≥ 3 : 55,8% vs. 42,3%; EAG: 42,3% vs. 26,9%; EA que llevan a suspender el tratamiento: 10,9% vs. 8,7%). No se observan diferencias de seguridad significativas con respecto al género y la región geográfica en el conjunto de datos de seguridad de MSI-H.

El perfil de seguridad de la monoterapia con pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer MSI-H irreseccable o metastásico o tumores sólidos dMMR fue comparable al perfil de seguridad ya conocido de pembrolizumab en monoterapia. No se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS (29) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Para valorar el beneficio clínico de pembrolizumab en monoterapia en CCR irreseccable o metastásico con MSI-H con los resultados del ensayo KEYNOTE-164, se aplica el formulario 3 para estudios de un solo brazo cuando el resultado primario es la SLP o TRO. En la escala de beneficio clínico de ESMO-MCBS v1.1, pembrolizumab obtiene una puntuación de "3", en el tratamiento del CCR irreseccable o metastásico con MSI-H o dMMR después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina (30). Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico, en tanto que los niveles 1-3 beneficio clínico de no relevante a moderado.

La combinación nivolumab+ipilimumab también obtiene en la escala de beneficio clínico de la ESMO-MCBS v1.1, una puntuación de "3" aplicando el formulario 3, con los resultados del estudio de fase II Checkmate-142 (31,32).

Discusión

Las opciones de tratamiento del CCR metastásico dependen de la localización del tumor, de la carga de enfermedad, así como del estado funcional del paciente evaluado mediante el ECOG PS. Se contemplan diferentes tratamientos que se administran individualmente o en combinación, como la cirugía, la quimioterapia, los tratamientos biológicos o la radioterapia (8,22,33,34).

Para la elección del tratamiento es necesario conocer los biomarcadores, como son el estado mutacional de RAS (que comprende los genes KRAS y NRAS), BRAF y MSI-H o dMMR.

La sub-tipificación de los cánceres según su perfil molecular, tiene como objetivo identificar alteraciones genéticas que puedan convertirse en dianas terapéuticas. Los resultados de los ensayos respectivos apoyan la actividad de los fármacos anti-PD-1 y anti-PD-L1 en el tratamiento tumores sólidos con MSI-H/dMMR. Los pacientes con CCRm con MSI-H o dMMR, hasta la autorización de fármacos específicos, se trataban con las mismas opciones que para la mayoría de los otros tipos de CCRm, independientemente de MSI-H o dMMR. En el tratamiento de primera línea se ha utilizado quimioterapia de combinación en asociación con un agente biológico, ya sea bevacizumab (anticuerpo monoclonal frente al VEGF) o cetuximab o panitumumab (anticuerpos monoclonales frente al EGFR). Las combinaciones de quimioterapia incluyen dobletes basados en una fluoropirimidina (5-fluorouracilo o capecitabina) y

oxaliplatino o irinotecán o la combinación de los 3 fármacos (8,22,33,34). No existe actualmente un tratamiento específico aprobado en segunda línea.

En enero de 2021 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó pembrolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm o irrecsectable con MSI-H/dMMR en base a los resultados del estudio pivotal de fase III KEYNOTE-177 (17,35), en el que pembrolizumab mostró una mejora estadísticamente significativa en la mediana de SLP en comparación con la quimioterapia estándar (FOLFOX/FOLFIRI ± cetuximab o bevacizumab) [HR 0,60; IC 95%: 0,45-0,80, p=0,0002, mediana de la SLP 16,5 meses (IC 95%: 5,4-32,4) con pembrolizumab frente a 8,2 meses (IC 95%: 6,1-10,2) con quimioterapia] (17,35). En el análisis final del estudio, tras una mediana de seguimiento de 44,5 meses, la mediana de la SG no se alcanzó con pembrolizumab y fue de 36,7 meses con quimioterapia (HR=0,74; IC 95%: 0,53-1,03; p=0,036). No se demostró la superioridad de pembrolizumab versus quimioterapia para la SG porque no se logró el α preespecificado de 0,025 necesario para la significación estadística (36). En este análisis actualizado, la mediana de la SLP fue de 16,5 meses (IC del 95% 5,4-38,1) con pembrolizumab versus 8,2 meses (IC del 95%: 6,1-10,2) con quimioterapia (HR 0,59; IC 95%: 0,45-0,79) (34). No se produjeron muertes atribuidas a pembrolizumab; una muerte por perforación intestinal se atribuyó a la quimioterapia (36).

Un elevado porcentaje de pacientes con CCRm son candidatos a segunda línea de tratamiento tras el fracaso a una primera línea, según datos de estudios observacionales, este porcentaje se encuentra por encima del 80%. La selección de la segunda línea y posteriores en CCRm depende del estado funcional del paciente (ECOG), edad, biomarcadores, carga tumoral, esquemas empleados en la primera línea y la toxicidad a la línea anterior. En general, se plantea en pacientes con buen estado clínico y funcional con el objetivo de prolongar la supervivencia preservando la calidad de vida (22).

El tratamiento estándar en segunda línea o posterior ha consistido en diferentes combinaciones de quimioterapia e inmunoterapia, en función del perfil molecular del paciente (estado mutacional de RAS (que comprende los genes KRAS y NRAS), BRAF y la presencia de MSI-H o dMMR) y la efectividad y toxicidad de los tratamientos previos administrados. Globalmente se acepta que la ausencia de mutación en los genes RAS/BRAF es un marcador predictivo de eficacia de fármacos, anticuerpos monoclonales dirigidos frente al EGFR (cetuximab y panitumumab) que se administran en monoterapia o preferiblemente en combinación con quimioterapia (37,38). En pacientes en los que dichas mutaciones se encuentran presentes se recomiendan antiangiogénicos (bevacizumab o aflibercept) combinados con quimioterapia (39,40,41), si bien, aflibercept sólo está autorizado en combinación con irinotecán y tras progresión a un esquema previo basado en oxaliplatino (41,42). Para el subgrupo BRAF mutado, la combinación encorafenib y cetuximab ha mostrado mejores resultados en SG y SLP que el esquema FOLFIRI/cetuximab en el tratamiento de segunda línea y sucesivas de CCRm (43). En tercera línea y sucesivas regorafenib y trifluridina-tipiracilo han mostrado eficacia frente a placebo en ensayos de fase III (44,45). A pesar de las numerosas opciones de tratamiento para el CCRm, los beneficios de estas terapias después de la terapia de primera línea son modestos. Las TRO en ensayos de CCRm en segunda línea, sin selección por el estado de dMMR/MSI-H, son del 13-32% dependiendo del tratamiento administrado y el estado de la mutación de KRAS. Estos valores no parecen alcanzar las TRO y la duración de la respuesta mostradas con pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-164 (TRO 34% (IC 95%: 26-43) y con DR no alcanzada) o con nivolumab en combinación con ipilimumab en el estudio Checkmate-142 (TRO 65% (IC 95%: 55-73) y DR no alcanzada).

Aunque la adición de la terapia dirigida a la quimioterapia convencional, incluidos los anticuerpos anti-EGFR (cetuximab y panitumumab) y anti-VEGFR (bevacizumab), ha mejorado notablemente la SG de los pacientes con CCRm (22 a 29 meses) (46,47,48), los pacientes presentan progresión de la enfermedad debido a la resistencia intrínseca y adquirida a tales terapias. Los datos de eficacia de estas combinaciones no recogen resultados en poblaciones con MSI-H o dMMR.

Pembrolizumab en monoterapia (24) y la combinación de nivolumab+ipilimumab (25) han sido autorizados en la UE en pacientes con CCRm o irreseccable MSI-H/dMMR después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina.

La autorización de pembrolizumab se basa en los resultados del estudio de fase II KEYNOTE-164 (26). Los pacientes en este estudio se dividieron en 2 cohortes en función de si habían recibido ≥ 2 líneas de terapia previa, incluyendo una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (cohorte A) o ≥ 1 línea de terapia (cohorte B). Los resultados de la TRO (variable principal) fueron del 32,8% (RC 4,9%) en la cohorte A y del 34,9% (RC 14,3%) en la cohorte B, con mediana de duración del seguimiento de 31 meses en la cohorte A y de 24 meses en la cohorte B, la mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado en el último corte de datos en ninguna de las dos cohortes. La mediana de SLP fue de 2,3 meses en la cohorte A y 4,1 meses en la cohorte B; y la mediana de la SG fue de 31,4 meses en la cohorte A y de 47 meses en la cohorte B. El perfil de seguridad fue consistente con el previo conocido para pembrolizumab en monoterapia en otras indicaciones y no se identificaron nuevas alertas de seguridad. Se comunicaron EA de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento en el 16% de los pacientes de la cohorte A y 13% de la cohorte B, siendo los más comunes: pancreatitis, fatiga, aumento de ALT y aumento de lipasa (24).

En el ensayo KEYNOTE-164 (26) se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales activas en consonancia con los resultados de algunos estudios que muestran que en el CCR raramente se desarrollan metástasis cerebrales (incidencia entre el 1-2%) (49,50), pacientes con ECOG ≥ 2 y pacientes con tratamiento previo con anti-PD-L1, anti PD-1 y anti PD-L2. La mutación BRAF o RAS estaba presente en el 46% de los pacientes de la cohorte A y el 49% de la cohorte B. No se requirió la prueba de PD-L1, y sólo estuvo disponible en el 20-30% de los pacientes, lo que impide cualquier análisis significativo sobre la relación entre la expresión de PD-L1 y la actividad de pembrolizumab en tumores MSI-H. Nueve pacientes recibieron retratamiento con pembrolizumab después de la progresión, si bien los datos son muy limitados para su recomendación.

Las desviaciones importantes del protocolo del ensayo KEYNOTE-164 (26) ocurrieron en 9 (14,8%) pacientes de la cohorte A, en 2 fueron desviaciones clínicamente importantes, un paciente con criterios para la interrupción del tratamiento con pembrolizumab no se suspendió y un paciente no presentaba CCR en estadio IV MSI-H o dMMR, las otras desviaciones importantes del protocolo estaban relacionadas con informes de seguridad no presentados en los plazos establecidos. En la cohorte B se informaron desviaciones importantes del protocolo en 5 (7,9%) pacientes, ninguna se consideró clínicamente importante. En 30 pacientes de los 124 incluidos en el estudio se realizó la determinación de biomarcadores localmente por PCR e IHC y en 4 hubo resultados discordantes (87% de concordancia). Ninguna desviación importante del protocolo se clasificó como un problema grave de cumplimiento. No se plantearon preocupaciones con respecto al impacto de las desviaciones del protocolo en los resultados del estudio y no se excluyeron del análisis los datos de ningún paciente por este motivo.

La eficacia y valoración clínica del tratamiento es limitada teniendo en cuenta el diseño del estudio, un fase II abierto, no aleatorizado y sin control y con una variable principal intermedia como es la TRO.

La autorización por la EMA de la combinación de nivolumab con ipilimumab en CCRm MSI-H/dMMR después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina se sustenta en los resultados de la cohorte 2 (n=119) del estudio abierto, de fase II de un solo brazo y multicohorte Checkmate 142 (32,51,52,53). Los resultados del cierre de la base de datos de octubre de 2020, mostraron que el 64,7% de los pacientes respondieron al tratamiento (IC 95%: 55,4-73,2) (TRO evaluada por el investigador) y fue del 45,5% (IC 95%: 16,7-76,6) en pacientes ≥ 75 años. Se observaron respuestas confirmadas con independencia del estatus de las mutaciones BRAF o KRAS y los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor (52). La tasa de control de la enfermedad (TCE=RC+RP+EE) evaluada por el investigador y definida como respuesta mantenida a 12 semanas fue del 80,7% (12,6% RC y 52,1% RP). Respecto a las líneas de tratamiento previas, la TRO fue menor al avanzar en la línea de tratamiento: TRO del 63% para pacientes en segunda línea y 36,8% para pacientes que recibieron esta combinación posterior a la cuarta línea. Las opciones de tratamiento a partir de

una tercera línea son limitadas. Los pacientes candidatos a una cuarta línea de tratamiento podrían beneficiarse de la combinación de nivolumab con ipilimumab si no han recibido previamente inmunoterapia. La mediana de la SLP no se había alcanzado según la evaluación del investigador ni tampoco la mediana de la SG. La tasa de SG a los 36 y 48 meses para toda la población de pacientes tratados fue del 71,4% y 70,5% respectivamente (52). Estos resultados están en línea con los mostrados con pembrolizumab en el ensayo KEYNOTE 164 (26,27). En cuanto al perfil de seguridad de la combinación de nivolumab con ipilimumab parece coherente con el previo conocido en otras indicaciones y en línea con el perfil de seguridad ya conocido de cada componente. La combinación se caracteriza por una alta incidencia de eventos adversos, especialmente aquellos considerados inmunomediados (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, endocrinopatías y reacciones adversas cutáneas) (52). Los EA más frecuentes ($\geq 25\%$) fueron: diarrea (53,8%), pirexia (42%), tos (33,6%), fatiga (33,6%), prurito (33,6%), anemia (32,8%), náuseas (29,4%), dolor abdominal (28,6%), astenia (27,7%) y dolor de espalda (26,9%). De estos, el 59,7% fueron EA de grado 3-4 (31,9% EART) (52).

La principal limitación del estudio Checkmate-142 como ya se comentó del estudio KEYNOTE-164, es el diseño de un solo brazo, sin comparador activo, el reducido tamaño de la muestra y que utiliza una variable intermedia (TRO) como variable principal, (54). Todo esto dificulta la interpretación de los resultados, especialmente de los resultados del tiempo hasta el evento, que se considera de especial relevancia por la incertidumbre que rodea al valor pronóstico real del estado de MMR en el contexto del CCRm (52). Otra limitación importante sería que se desconoce qué aporta ipilimumab a la combinación y por tanto, la necesidad del tratamiento combinado (con peor perfil de seguridad), teniendo en cuenta que la cohorte de nivolumab del mismo estudio, mostró en 74 pacientes una TRO del 54%, con respuestas duraderas y sin alcanzarse las medianas de SG y SLP (51). De hecho, en base a estos resultados nivolumab en monoterapia fue también autorizado por la FDA en este subgrupo de pacientes tras progresión a una línea de quimioterapia estándar (55). En cuanto a la seguridad, como ya se comentó para el estudio KEYNOTE-164, al tratarse de una enfermedad en estadio avanzado y en segunda línea, sin brazo comparador, es difícil diferenciar los efectos adversos propios de la enfermedad y los derivados del uso de la combinación de los fármacos objeto de estudio (52).

Los datos disponibles para la combinación nivolumab+ipilimumab no permiten comparar y por tanto afirmar que la mediana de SG evaluada por el investigador (la variable más relevante clínicamente que fue elegida como variable exploratoria en el ensayo pivotal) sea superior a otras opciones, al no haberse alcanzado el número de eventos de muerte necesarios establecidos (corte de datos de octubre de 2020), y por no tener comparador activo.

La combinación nivolumab+ipilimumab y pembrolizumab en monoterapia en CCRm MSI-H o dMMR en segunda línea son opciones añadidas a la quimioterapia en segunda línea, a combinaciones de FOLFOX o FOLFIRI combinados con anticuerpos monoclonales frente a los que no se han comparado o bien frente a un tratamiento con encorafenib y cetuximab, si no se ha recibido inmunoterapia en primera línea. Cabe destacar que existen biomarcadores predictivos de eficacia para fármacos anti-EGFR y anti-BRAF en el contexto de esta segunda línea (56), si bien, no distinguen entre poblaciones con MSI-H o dMMR.

La comparación con otros esquemas actualmente disponibles en segunda línea siempre será de tipo exploratorio y se encontraría con la deficiencia metodológica de una comparación indirecta no ajustada además de que estos esquemas se han evaluado en población global de CCR y no específicamente en MSI-H, por lo que serían poblaciones diferentes.

La evidencia del mundo real sobre los resultados clínicos con el mejor tratamiento de soporte y la inmunoterapia en diferentes tumores MSI-H/dMMR es limitada y en su mayoría relacionada con el cáncer de colon (26).

Conclusión

Los resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-164 abierto, de fase II, de un solo brazo de tratamiento, muestran la actividad antitumoral de pembrolizumab en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal irreseccable o metastásico con MSI-H o dMMR después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidinas. La TRO (variable principal) fue del 32,8% (4,9% RC) en la cohorte A (pacientes que recibieron ≥ 2 líneas previas, incluyendo una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán) y del 34,9% (14,3% RC) en la cohorte B (≥ 1 línea de tratamiento previo), con mediana de duración del seguimiento de 31 meses en la cohorte A y de 24 meses en la cohorte B. La mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado en el último corte de datos en ninguna de las cohortes. La mediana de la SLP (variable secundaria) fue de 2,3 meses en la cohorte A y de 4,1 meses en la cohorte B; y la mediana de la SG fue de 31,4 meses en la cohorte A y de 47 meses en la cohorte B.

El perfil de seguridad fue consistente con el previo conocido para pembrolizumab en monoterapia en otras indicaciones y no se identificaron nuevos problemas de seguridad. Los EA más frecuentes relacionados con pembrolizumab son prurito, fatiga, diarrea, artralgia, hipotiroidismo, astenia, náuseas y erupción cutánea. Se comunicaron EA de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento en el 16% de los pacientes de la cohorte A y 13% de la cohorte B, siendo los más comunes: pancreatitis, fatiga, aumento de ALT y aumento de lipasa. La progresión de la enfermedad fue el motivo principal de suspensión del tratamiento con pembrolizumab. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y endocrinopatías) fueron frecuentes, si bien la mayoría se resuelven después de iniciar el tratamiento médico adecuado y/o suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab. Las principales limitaciones del estudio son el tamaño muestral limitado, el diseño no comparativo y una variable intermedia como principal, que dificulta la interpretación de los resultados, principalmente en términos de SG o SLP.

No se dispone de estudios comparativos de pembrolizumab frente a nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab u otros anti CTLA4 en tumores con MSI-H o dMMR, ni frente a la quimioterapia en 2ª o 3ª línea utilizada actualmente en práctica clínica. Por el momento, con los datos disponibles y teniendo en cuenta la carencia de opciones terapéuticas con un beneficio claramente relevante en el tratamiento del CCRm con dMMR o MSI-H tras fracaso o no idoneidad de las terapias actualmente disponibles, pembrolizumab en monoterapia se considera una opción añadida en segunda línea o posterior en aquellos pacientes con CCRm o irreseccable con MSI-H/dMMR que han sido tratados previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina y no han recibido pembrolizumab u otros inmunomoduladores en primera línea y esperanza de vida > 3 meses. La ausencia de ensayos clínicos controlados y la variabilidad de la población, y diferente diseño y metodología de los estudios, impide realizar cualquier tipo de comparación y establecer si hay o no diferencias entre ellos. La necesidad de tratamiento debe valorarse de forma individualizada, sopesando tanto las características del paciente como el perfil de eficacia/seguridad de los tratamientos.

Por el momento, no existen evidencias en ninguna dirección del uso sucesivo de fármacos inmunoterápicos. La secuencia en los pacientes con cáncer de colon metastásico no está claramente establecida. Dependerá entre otras cuestiones de la carga de la enfermedad, localización del tumor primario, el perfil molecular, ECOG y comorbilidades del paciente, y potencial reseccabilidad o no de las metástasis.

Así pues, dada la ausencia de ensayos clínicos comparativos en 2ª línea, con la evidencia disponible, pembrolizumab en monoterapia es una opción en segunda línea en los casos en los que no se haya usado en primera línea en CCRm MSI-H/dMMR. El tratamiento se puede administrar hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta un máximo de 35 ciclos.

Los pacientes deben presentar buen estado funcional (ECOG 0-1). Se desconoce el efecto de pembrolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas, así como en pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves relacionadas con el sistema inmunitario y con patología inmune previa.

La presencia de MSI-H o dMMR se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento con pembrolizumab.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Pembrolizumab (Keytruda®) (13)	Nivolumab (Opdivo®) + Ipilimumab (Yervoy®) (14)
Presentación	Keytruda® (pembrolizumab) 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Vial de 4 ml	Opdivo® (nivolumab) 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Vial de 4 y 10 ml Yervoy® (ipilimumab) 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Vial de 10 ml y 40 ml
Posología	La dosis recomendada de pembrolizumab en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.	3 mg/kg de nivolumab iv + 1 mg/kg de ipilimumab iv cada 3 semanas para las 4 primeras dosis. Segunda fase: nivolumab iv en monoterapia, 240 mg cada 2 semanas. (La primera dosis se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab)
Indicación aprobada en ficha técnica en cáncer colorrectal MSI-H o dMMR	Pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia está indicado en adultos con cáncer colorrectal con MSI-H o dMMR en los siguientes contextos: - tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico; - tratamiento del cáncer colorrectal irresecable o metastásico después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina.	Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico con dMMR o MSI-H después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina.
Efectos adversos	Neumonía, neumonitis, anemia, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, reacción asociada a la perfusión, hipotiroidismo, hipertiroidismo, apetito disminuido, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia, insomnio, cefalea, mareo, neuropatía periférica, letargia, disgeusia, ojo seco, arritmia cardiaca (que incluye fibrilación auricular), hipertensión, disnea, tos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, colitis, boca seca, prurito, erupción, reacciones cutáneas graves, eritema, dermatitis, piel seca, vitíligo, alopecia, eczema, dermatitis acneiforme, dolor musculoesquelético, artralgia, dolor en una extremidad, miositis, artritis, fatiga, astenia, edema, pirexia, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, ALT elevada, AST elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia, bilirrubina elevada en sangre, creatinina en sangre elevada.	Infección del tracto respiratorio superior, neumonía, bronquitis, conjuntivitis, linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, tiroiditis, diabetes mellitus, disminución del apetito, hiperglucemia, hipoglucemia, deshidratación, disminución de peso, cefalea, mareo, neuropatía periférica, visión borrosa, taquicardia, hipertensión, disnea, tos, neumonitis, derrame pleural, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, colitis, estomatitis, pancreatitis, boca seca, gastritis, hepatitis, erupción, prurito, piel seca, eritema, alopecia, urticaria, dolor musculoesquelético, artralgia, artritis, espasmos musculares, debilidad muscular, fallo renal (incluyendo daño renal agudo), fatiga, pirexia, edema (incluyendo edema periférico), dolor, dolor torácico, escalofríos, elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hipernatremia.

Utilización de recursos	<p>La selección del paciente para el tratamiento con pembrolizumab de acuerdo al estado tumoral MSI-H/dMMR se debe confirmar mediante una prueba validada.</p> <p>Diagnóstico del estatus mutacional: PCR/ IHQ.</p> <p>Administración en hospital de día</p>	<p>La selección del paciente para el tratamiento con pembrolizumab de acuerdo al estado tumoral MSI-H/dMMR se debe confirmar mediante una prueba validada.</p> <p>Diagnóstico del estatus mutacional: PCR/ IHQ.</p> <p>Administración en hospital de día</p>
Conveniencia	<p>Administración vía intravenosa.</p>	<p>Administración vía intravenosa.</p>
Otras características diferenciales	<p>Tratamiento hasta progresión o toxicidad inaceptable o hasta 35 ciclos (2 años)</p>	<p>Tratamiento hasta la progresión o toxicidad inaceptable.</p>

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; IHC = inmunohistoquímica; MSI-H = inestabilidad de microsatélites alta; dMMR = deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos.



Referencias

1. Bray F et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer J for Clin.* 2018;68:394-424.
2. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Rocac JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(9):585-596. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.07.012>.
3. Holleczeck B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, et al., EUROCARE-5 Working Group. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007. Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015;51:2158-68.
4. Galcerán J, Ameijide A, Carulla M, Bonet RP. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. *Redecan* 2014. Disponible en: <http://redcan.org/es/page.cfm?id=13&title=redcan>. (Acceso enero 2020)
5. SEOM. Las cifras del Cáncer en España https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2022.pdf
6. Globocan 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (Acceso abril 2018).
7. Schmolli HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2479-516.
8. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27: 1386-422.
9. García Alfonso, P. ¿Debe estandarizarse la detección de BRAF en CCR metastásico? *Rev. Cáncer (Madrid)*. 2020. Vol. 34, Supl. 1, pp. 56-57..
10. Asociación Española contra el cáncer (AECC). (Acceso enero 2021). Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/evolucion-cancer-colon>
11. Kim, E.R. y Kim, Y.H. Clinical Application of Genetics in Management of Colorectal Cancer. *Intest Res.* 2014; 12(3): 184-193.
12. Lindblom, A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. *Curr Opin Oncol*, 2001;13(1): 63-69.
13. Al-Sohaily; Biankin A, Leong R, et al. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27: 1423-1431.
14. Balmaña J, Castells A y Cervantes A. Familiar colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. En: *Annals of Oncology*, 2010. 21 (Supplement 5): v78-v81. Disponible en: doi:10.1093/annonc/mdq169.
15. Funkhouser WK, Lubin IM, Monzon FA, Zehnbauser BA, Evans JP, Ogino S, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn: JMD.* 2012;14(2):91-103.
16. Stigliano V, Sanchez-Mete L, Martayan A, Diodoro M, Casini B, Sperduti I, et al. Early-onset colorectal cancer patients without family history are "at very low risk" for lynch syndrome. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33:1.
17. European Public Assessment Report (EPAR) de Keytruda® (pembrolizumab). N° procedimiento: EMEA/H/C/003820/II/0091. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation_en.pdf
18. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiura Y, Nakanishi K, et al. Objective criteria for crohn-like lymphoid reaction in colorectal cancer. *Am J Clin Pathol.* 2013;139(4):434- 41.
19. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-13
20. Baretta M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther.* 2018 Sep;189:45-62.
21. Hyde A, Fontaine D, Stuckless S, Green R, Pollett A, Simms M, et al. A histology-based model for predicting microsatellite instability in colorectal cancers. *Am J SurgPathol.* 2010;34(12):1820-9.
22. ICO-ICS Praxis para el tratamiento médico y con irradiación de cáncer colorrectal v4: Junio 2020. Disponible en: <http://ico.gencat.cat/web/content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxis-Colorrectal-2020.pdf>



23. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2021;39, 2021
24. Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
25. Ficha Técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf
26. European Public Assessment Report de Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/003820/II/0109. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf
27. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107.
28. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
29. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(11):2901-2905.
30. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). ESMO Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-332-1>
31. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). ESMO Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-282-1>
32. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlitz A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 10;40(2):161-170. doi: 10.1200/JCO.21.01015.
33. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer, Version 1.2022. February 25, 2022. Disponible en: www.nccn.org
34. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):46-54.
35. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699.
36. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022 May;23(5):659-670. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8.
37. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1346-1355.
38. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):692-700.
39. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
40. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
41. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506.
42. Ficha técnica de Zaltrap® (aflibercept). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112814001/FT_112814001.html



43. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 1;39(4):273-284
44. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
45. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 14;372(20):1909-19
46. Ficha Técnica Erbitux® (cetuxizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_es.pdf
47. Ficha Técnica Vectibix® (panitumumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_es.pdf
48. Ficha Técnica Avastin® (bevacizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf
49. Noura S, Ohue M, Shingai T, Fujiwara A, Imada S, Sueda T, Yamada T, Fujiwara Y, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O. Brain metastasis from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *J Surg Oncol*. 2012 Aug 1;106(2):144-8. doi: 10.1002/jso.23055.
50. Mongan JP, Fadul CE, Cole BF, Zaki BI, Suriawinata AA, Ripple GH, Tosteson TD, Pipas JM. Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin Colorectal Cancer*. 2009 Mar;8(2):100-5. doi: 10.3816/CCC.2009.n.016.
51. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. Epub 2017 Jul 19. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):e510. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28734759/>
52. European Public Assessment Report (EPAR) de Opdivo® (Nivolumab). N° procedimiento: EMEA/H/C/xxxx/WS/1840. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation_en.pdf
53. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):773-779
54. NICE. Nivolumab with ipilimumab for previously treated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Technology appraisal guidance [TA716] Publicado: 28 Jul 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta716>
55. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-nivolumab-accelerated-approval-msi-h-or-dmmr-colorectal-cancer>. Highlights of prescribing information: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s0341bl.pdf
56. Informe SEOM de evaluación de fármacos. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_nivolumab%20e_ipilimumab_CCRm_MSIH.pdf

