

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-415/V1/16122025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o inestabilidad de microsatélites alta

Fecha de publicación: 16 de diciembre de 2025

## Índice

|   |    |
|---|----|
| Introducción .....                                      | 1  |
| Ipilimumab (Yervoy®) y Nivolumab (Opdivo®)(12,13) ..... | 2  |
| Farmacología (12,13) .....                              | 2  |
| Eficacia (14,15) .....                                  | 3  |
| Seguridad .....   | 6  |
| Discusión .....   | 7  |
| Conclusión .....  | 10 |
| Grupo de expertos .....                                 | 11 |
| Anexo .....   | 12 |
| Referencias .....                                       | 16 |

## Introducción

A nivel mundial, el cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa de cáncer con una supervivencia estimada a los 5 años de aproximadamente el 14% en la enfermedad metastásica (1). De acuerdo a los datos ofrecidos por SEOM en “Las cifras del cáncer en España 2025”, el cáncer colorrectal es el tumor con mayor incidencia (excluyendo tumores cutáneos no melanoma) en nuestro país estimándose más de 44.000 casos nuevos para el año 2025. El cáncer de colorrectal supuso aproximadamente 11.000 muertes en España en el año 2023.

Las alteraciones en los genes que codifican las proteínas reparadoras son responsables del 15-20% de los tumores colorrectales esporádicos y están presentes en el CCR hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch). Esta situación se relaciona como consecuencia de la mutación de genes reparadores del ADN. Las principales proteínas implicadas en este sistema de reparación están codificadas por los genes MLH1 y MSH2 y, en menor medida, MSH6 y PMS2. Mutaciones en estos genes conllevan defectos en la reparación del ADN, acumulando anomalías genéticas y dando lugar a la inestabilidad de microsatélites. 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 (2). Los tumores con estas características se sitúan predominantemente en el colon derecho, son poco diferenciados y presentan mejor pronóstico en ausencia de metástasis.

El cáncer colorrectal presenta deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) en un 4-7% de los casos en la enfermedad metastásica y está asociado a peores resultados con el tratamiento clásico de quimioterapia con o sin asociación a diferentes anticuerpos monoclonales (inhibidores de EGFR y anti-VEGF) (3,4,5,6). La mediana de supervivencia global (SG) en esta población con los tratamientos previamente mencionados varía según las fuentes entre 13,6 y 30 meses (3,7).

El abordaje del tratamiento de tumores con dMMR o MSI-H cambió gracias a los resultados del estudio de fase II KEYNOTE 016 (8) que demostró la actividad clínica de pembrolizumab en pacientes con tumores con dMMR con tasas de respuesta objetiva del 40%. El tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario ha demostrado un beneficio en esta población de pacientes con CCRm dMMR o MSI-H frente a la quimioterapia en primera línea y sucesivas convirtiéndose pembrolizumab en el estándar de primera línea gracias a los resultados del estudio KEYNOTE-177(9) consiguiendo un incremento en supervivencia libre de progresión (SLP) relevante, si bien no ha demostrado un incremento en la SG estadísticamente significativo debido probablemente al elevado cross-over de los pacientes a tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario.

Un estudio de fase II (CHECKMATE 142) (10) demostró la actividad clínica de nivolumab como monoterapia y en combinación con ipilimumab en pacientes con CCRm dMMR o MSI-H refractario a fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecán. Estos datos condujeron a la aprobación por la Comisión Europea de nivolumab y su combinación con ipilimumab en esta población de pacientes. Más recientemente, el anticuerpo anti-PD-1 dostarlimab recibió la aprobación de la Comisión Europea para su uso en el tratamiento de cánceres sólidos con dMMR refractarios debido a los resultados del estudio de fase I GARNET (11).

En otra cohorte del estudio CHECKMATE 142, 45 pacientes con CCRm dMMR naïve a tratamiento en la enfermedad metastásica fueron tratados con nivolumab (3 mg/kg una vez cada 2 semanas) más ipilimumab (1 mg/kg una vez cada 6 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o la interrupción del tratamiento. El criterio principal de valoración fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador, que fue del 69% y del 62% mediante una revisión central independiente. Seis pacientes (13%) presentaron respuesta completa (RC) y 25 pacientes (56%) presentaron respuesta parcial (RP). Cabe destacar que el 71% de las respuestas fueron duraderas y duraron al menos 12 meses. Se observaron respuestas en todos los subgrupos.

## **Ipilimumab (Yervoy®) y Nivolumab (Opdivo®)(12,13)**

Ipilimumab en combinación con nivolumab ha sido autorizado por la Comisión europea para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o inestabilidad de microsatélites alta como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal irresecable o metastásico.

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de ipilimumab en combinación con 240 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 4 dosis, seguidas de nivolumab en monoterapia administrado por vía intravenosa con una dosis de 240 mg cada 2 semanas o de 480 mg cada 4 semanas. En la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab.

Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

## **Farmacología (12,13)**

Ipilimumab es un inhibidor del punto de control inmunitario CTLA-4, que bloquea las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido contra las células tumorales. El bloqueo CTLA-4 puede reducir también las células-T con función

reguladora que podrían contribuir a la respuesta inmune antitumoral. Ipilimumab podría selectivamente disminuir las células-T reguladoras en la zona tumoral, permitiendo un aumento de la tasa intratumoral de células-T efectoras/células-T reguladoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) 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 se ha visto 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. En modelos singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor.

En modelos de tumores singénicos murinos, el doble bloqueo de PD-1 y CTLA-4 dio como resultado una actividad antitumoral sinérgica.

## Eficacia (14,15)

Los principales datos de eficacia que han sido presentados para la aprobación de la indicación proceden del estudio CheckMate 8HW (14), un ensayo fase 3 aleatorizado, internacional y abierto que incluyó pacientes diagnosticados de CCRm con MSI-H o dMMR. El reclutamiento del estudio se desarrolló en 2 fases consecutivas tras enmiendas al protocolo inicial para incluir un mayor número de pacientes:

- Fase 1: Se incluyeron pacientes en cualquier línea de tratamiento para la enfermedad irreseccable o metastásica.
- Fase 2: Se incluyeron pacientes no previamente tratados para la enfermedad irreseccable o metastásica.

Se incluyeron pacientes adultos con CCRm o recidivante no susceptible de cirugía confirmados histológicamente y con MSI-H o dMMR de acuerdo a determinación local sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica (fase 2). Se debía disponer de enfermedad medible evaluable por criterios RECIST y un ECOG 0-1. Se excluyeron pacientes con tratamiento previo relacionado con los puntos de control inmunitario, afectación cerebral o leptomeníngea metastásica no controlada, enfermedades autoinmunes de base activas (excepto diabetes mellitus tipo I, hipotiroidismo con terapia sustitutiva y enfermedades cutáneas que no requieran tratamiento sistémico), historia de neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial o absceso/perforación intestinal o portadores de deficiencia en DPD o con tratamiento concomitante con inductores o inhibidores potentes de CYP3A4 o UGT1A1.

Los pacientes de primera línea fueron candidatos a recibir tratamiento de acuerdo a los siguientes brazos:

- Brazo A (NIVO): Nivolumab 240mg administrado en 30 minutos cada 2 semanas por un total de 6 administraciones seguidos de mantenimiento con nivolumab 480 mg administrados en 30 minutos cada 4 semanas.
- Brazo B (NIVO+IPI): Nivolumab 240mg administrado en 30 minutos en combinación con ipilimumab dosificado a 1mg/kg y administrado en 30 minutos cada 3 semanas por un total de 4 administraciones seguidos de mantenimiento con nivolumab 480mg administrados en 30 minutos cada 4 semanas.
- Brazo C (QT): Tratamiento de quimioterapia a elección del investigador incluyendo mFOLFOX6/FOLFIRI solos o en combinación con cetuximab o bevacizumab.

El tratamiento se administra hasta progresión, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años para NIVO y NIVO+IPI, pudiéndose ampliar el margen hasta en 12 meses en casos de respuesta tardía. Se podía continuar el tratamiento en caso de progresión si el investigador consideraba que existía beneficio clínico y en caso de que la toxicidad fuera relacionada con la administración de ipilimumab se podía mantener el tratamiento con nivolumab en monoterapia.

La evaluación de la respuesta por imagen se realizó cada 6 semanas durante las 24 primeras semanas y posteriormente cada 8 semanas hasta los 2 años, cada 16 semanas durante el tercer año y cada 24 semanas a partir del 4 año.

Los dos objetivos duales primarios del estudio son la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por comité independiente de la población con confirmación centralizada de MSI-H o dMMR de NIVO+IPI vs QT en 1L, y de NIVO+IPI vs NIVO en todas las líneas de tratamiento. Como objetivo secundario se propuso evaluar la diferencia en SLP para pacientes sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica evaluada por comité independiente y con confirmación local y centralizada de MSI-H y dMMR entre las 3 ramas de tratamiento, así como las diferencias entre las tasas de respuesta entre los tratamientos en aquellos pacientes únicamente con la confirmación centralizada. Como último objetivo secundario se planteó identificar las diferencias en supervivencia global entre la combinación NIVO+IPI vs NIVO e NIVO+IPI vs QT en la población en primera línea de enfermedad metastásica con confirmación centralizada de MSI-H o dMMR.

El tamaño muestral para la población en primera línea de tratamiento se calculó para encontrar diferencia en la SLP con un HR=0,55, una potencia del 99% y un error alfa bilateral de 0,044. El error alfa se repartió para identificar diferencias con el otro objetivo dual primario de comparación de SLP entre NIVO y NIVO+IPI. El análisis del resto de variables secundarias se realizó en base a un modelo jerarquizado previamente definido entre las que se incluyeron la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión determinada por el investigador, la supervivencia libre de progresión determinada por el comité independiente en todos los pacientes aleatorizados y la respuesta objetiva (la mejor respuesta global completa o parcial confirmada, según RECIST, versión 1.1), determinada por el comité independiente.

Se incluyeron objetivos de carácter exploratorio como los resultados reportados por paciente (PRO), tiempos desde la aleatorización a la progresión a la terapia subsiguiente, inicio de siguiente línea de tratamiento o muerte (SLP2) y el tiempo a la recaída tras una cirugía con intención curativa.

Los pacientes en primera línea de tratamiento fueron aleatorizados a razón 2:2:1 a NIVO, NIVO+IPI y QT respectivamente. Se estratificaron de acuerdo a la localización tumoral (colon derecho vs colon izquierdo) y al número de tratamientos previos para la enfermedad metastásica (sólo para fase 1). Se permitió el crossover de tratamiento en el brazo de quimioterapia al brazo de la combinación de ipilimumab y nivolumab a la progresión de la enfermedad. El tratamiento quimioterápico elegido por el investigador era registrado previamente a la aleatorización.

Se procede a describir los resultados presentados para la autorización de comercialización en los pacientes en primera línea de tratamiento en base a la comparación entre NIVO+IPI y QT.

Se incluyeron en el estudio un total de 303 pacientes (202 en el brazo NIVO+IPI y 101 en el brazo QT) entre septiembre 2019 y abril de 2023. Las características de la población entre ambos brazos de tratamiento estaban balanceadas a excepción de la edad, con un 57,9% de población menor a 65 años en NIVO+IPI frente al 45,5% en QT, y la expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  que también fue superior en el brazo de NIVO (21,3% vs 11,9%). La presencia de síndrome de Lynch fue algo inferior en el brazo NIVO+IPI (10,9% vs 16,8%). Las características en la población con confirmación central de MSI-H o dMMR fue consistente incluyendo la presentación del tumor (sincrónico/metacrónico), localización tumoral, localización metastásica (hepática, pulmonar y peritoneal) y estado mutacional de *RAS* y *BRAF*.

La población del objetivo primario que requería la confirmación centralizada de MSI-H o dMMR estaba compuesta por 171 y 84 pacientes para NIVO+IPI y QT respectivamente. Los pacientes en el brazo QT recibieron un anticuerpo monoclonal a elección del investigador en el 75% de los casos (bevacizumab 63,6% y cetuximab 11,4%) y protocolos de quimioterapia basados en oxaliplatino en el 58% de los casos siendo del 42% los basados en irinotecán.

La SLP medida por evaluador independiente en el brazo QT fue de 5,85 meses mientras que para el brazo NIVO+IPI no se había alcanzado [HR = 0,21 (IC95%: 0,14 – 0,32)] con una mediana de seguimiento de 31,57 meses. Las tasas de SLP a

los 6 meses fueron del 82,08% (IC95%: 75,37% – 87,11%) y 48,18% (IC95%: 35,58% – 59,69%) y a los 12 meses de 80,31% (IC95%: 73,43% - 85,59%) y 19,11% (IC95%: 10,06% - 30,34%) para los brazos NIVO+IPI y QT respectivamente.

Entre los objetivos secundarios la mediana de SLP evaluada por investigador en la población con confirmación centralizada no se alcanzó en el grupo de NIVO+IPI (IC95%: 38,44 - NA) y fue de 7,66 meses (IC95%: 4,21 - 9,00) en el grupo de QT; HR = 0,20 (IC95%: 0,14 - 0,31). La mediana de SLP (IC95%) por comité independiente en toda la población aleatorizada no se alcanzó en el grupo de NIVO+IPI (34,30 - NA) y fue de 6,21 meses (4,70 - 9,00) en el grupo de QT; HR = 0,32 (IC95%: 0,23 - 0,46). Los datos ofrecidos de acuerdo al tipo de test diagnóstico indican que en los tumores con MSI-H no se alcanzó la mediana de SLP en el grupo de NIVO+IPI mientras que en el grupo de quimioterapia fue de 6,21 meses con un HR=0,20 (IC95%: 0,12 – 0,31) y analizando los pacientes con dMMR tampoco se consigue la mediana de SLP en el grupo de NIVO+IPI siendo de 5,85 meses en el grupo de QT con un HR=0,22 (IC95%: 0,14 – 0,34).

La SLP2 demostró beneficio a favor de la combinación de inmunoterapia con un HR = 0,27 (IC95%: 0,017 – 0,44). La supervivencia libre de recaída en el caso de pacientes potencialmente operables tras el inicio del tratamiento no fue analizada debido al bajo número de cirugías (menos de 10 en cada brazo).

Respecto a los *patient reported outcomes (PRO)* se observó, sin diferencias estadísticamente significativas, una mejor puntuación en la escala EORTC QLQ-C30 para la combinación de ipilimumab-nivolumab mientras que se mantuvo estable para el tratamiento con quimioterapia. En el caso de la escala EORTC QLQ-CR29 las puntuaciones se mantuvieron estables en ambos brazos. Las puntuaciones medias de la EVA y el score de utilidad de EQ-5D-3L mejoraron con el tiempo durante el tratamiento en ambos grupos, pero en mayor medida en el brazo NIVO+IPI en comparación con el brazo NIVO. Se observaron cambios significativos y favorables para las medidas de EVA y para el score de utilidad en varias mediciones en el grupo de ipilimumab y nivolumab sin encontrar estas diferencias en el grupo de quimioterapia.

Tras los datos previamente expuestos presentados a las autoridades regulatorias para la aprobación de comercialización, se ha actualizado la evidencia con una mayor mediana de seguimiento con un corte de datos en agosto de 2024. La mediana de SLP fue de 54,1 meses (IC95%: 54,1 - NR) en el grupo de nivolumab más ipilimumab y de 5,9 meses (4,4 a 7,8) en el grupo de quimioterapia con un HR=0,21 (IC95%: 0,14 - 0,31). La tasa de supervivencia sin progresión a 24 meses con seguimiento más prolongado fue del 74 % con nivolumab más ipilimumab y del 11 % con quimioterapia. Las tasas de supervivencia sin progresión a los 36 meses fueron del 69 % y del 11 %, respectivamente.

A su vez, se publican los resultados del análisis intermedio preespecificado del otro criterio de valoración primario dual de supervivencia libre de progresión para nivolumab más ipilimumab en comparación con nivolumab en monoterapia en todas las líneas de tratamiento.

Se incluyeron 353 pacientes en el brazo de nivolumab, de los cuales 201 (57%) no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica con características demográficas similares. El 81% de los pacientes del brazo de nivolumab tuvieron confirmación centralizada de MSI-H o dMMR y conformaron la población de estudio para evaluar la SLP en todas las líneas de tratamiento. En agosto 2024 se produjo el corte de datos con una mediana de seguimiento de 47 meses. La combinación de inmunoterapia presentó beneficio en SLP frente a nivolumab en monoterapia en todas las líneas de tratamiento con un HR=0,62 (IC95%: 0,48 - 0,81, p=0,0003), no habiéndose alcanzado la mediana de SLP en el brazo de ipilimumab/nivolumab frente a 39,3 meses en el brazo de nivolumab. La evaluación por el investigador arroja resultados similares HR=0,62 (IC95%: 0,48 - 0,80) con una concordancia entre el comité independiente y el investigador en la evaluación de la respuesta del 88% y 89% para los brazos de la combinación y monoterapia respectivamente. El beneficio de la combinación frente a la monoterapia se observa en todos los subgrupos preespecificados. Las tasas de respuesta global son también superiores con la combinación (71% vs 58%) con tasas de respuesta completa del 30% para la combinación y 28% en el caso de nivolumab.

## Seguridad

Los datos de seguridad de la combinación de NIVO+IPI en la indicación aprobada proceden principalmente del estudio CheckMate 8HW en el que se trataron 200 pacientes con la combinación de inmunoterapia. (ver tabla A3).

La mediana del tiempo de exposición de los pacientes al tratamiento del brazo NIVO+IPI fue de 13,52 meses, siendo de 13,52 meses para nivolumab y de 2,10 meses para ipilimumab mientras que fue de 3,96 meses para el brazo QT.

Se notificaron efectos adversos (EA) relacionados con el fármaco en una proporción menor en pacientes tratados la combinación de inmunoterapia en comparación con el grupo de quimioterapia (todos los grados: 80,0% frente a 94,3%; EA de grado 3-4 (23,0% frente a 47,7%).

En el caso de NIVO+IPI, los EA relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia (todos los grados) fueron prurito (22,5 %), diarrea (21,0 %) e hipotiroidismo (16,0 %). Los EA de grado 3-4 relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia fueron insuficiencia suprarrenal (3,0 %), aumento de la lipasa (2,5 %) y aumento de la ALT (1,5 %).

En los pacientes tratados con quimioterapia, los EA relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (51,1 %), náuseas (46,6 %) y astenia (35,2 %). Los EA de grado 3-4 relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia (10,2 %), disminución del recuento de neutrófilos (6,8 %), hipertensión (6,8%) y astenia (5,7 %).

Los EA inmunomediados en el brazo NIVO+IPI que aparecen de forma más precoz (sin tener en cuenta reacciones durante la perfusión) son los que afectan a la piel con una mediana para la aparición de 5 semanas (34% de los pacientes y un 2,5% grado 3-4), seguidos de los pulmonares (2,5% de los pacientes y un 1% grado 3-4) con 6 semanas además de hepáticos (19,5% de los pacientes y un 4,5% grado 3-4), gastrointestinales (23% de los pacientes y un 4,5% grado 3-4) y endocrinos (33,5% de los pacientes y un 5,5% grado 3-4) con una mediana hasta su aparición de 12 semanas. Los EA renales fueron los más tardíos con una mediana de aparición de 19 semana afectando al 3,5% de los pacientes y al 0,5% en grado 3-4.

Los efectos adversos inmunomediados fueron tratados de acuerdo a algoritmos específicos que incluyeron el manejo con corticoides y otros inmunosupresores.

Se produjeron 2 muertes por toxicidad relacionada con el tratamiento (debido a miocarditis y neumonitis) en el grupo de la combinación (1%) y una muerte en el grupo de quimioterapia (1%) debido a miocarditis aguda tras realizar cross-over a inmunoterapia.

La principal razón para la interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad en el grupo de quimioterapia (69,3 % frente a 19,0 % en la combinación).

La actualización de datos incluyendo al brazo de nivolumab refleja que los EA relacionados con el tratamiento de cualquier grado se produjeron en 285 (81 %) de 352 pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab y en 249 (71 %) de 351 pacientes que recibieron nivolumab. Los EA de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento ocurrieron en 78 (22%) y 50 (14%) pacientes, respectivamente.

Los EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la interrupción del tratamiento de cualquier fármaco ocurrieron en 48 (14%) de 352 pacientes tratados con la combinación y 21 (6%) de 351 pacientes tratados con nivolumab. Los EA inmunomediados de grado 3 o 4 más comunes en los grupos de nivolumab más ipilimumab y nivolumab fueron diarrea o colitis ( 3% vs 2%), hipofisitis (3% vs 1%) e insuficiencia suprarrenal (3% vs <1%). No se han producido más muertes por toxicidad relacionada con el tratamiento en el grupo de la combinación mientras que hubo una muerte por neumonitis en el grupo de nivolumab.

## Discusión

El estudio CheckMate 8HW evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de nivolumab e ipilimumab en el tratamiento de pacientes diagnosticados de cáncer de colorrectal metastásico con MSI-H o dMMR.

Los pacientes incluidos en el estudio presentan atributos similares a la población tratada en la práctica habitual en cuanto a características demográficas, localización del tumor primario y metástasis, así como el estado mutacional de *RAS* y *BRAF* (aunque la determinación de *BRAF* no era obligatoria para el reclutamiento y no fue testado en aproximadamente 30% de la población). Estas características además se encuentran, en general, balanceadas en los brazos del estudio y en la población con confirmación central de MSI-H o dMMR. El ECOG de los pacientes incluidos debía ser igual o inferior a 1 por lo que la población incluida presentaba buen estado general al inicio del tratamiento que no representa la globalidad de pacientes diagnosticados de CCRm candidatos a tratamiento en la práctica habitual.

El diseño abierto del estudio podría justificarse debido a las diferencias en el número de preparaciones, tiempos de administración y protocolos empleados que dificultan el enmascaramiento y que afectarían de forma relevante a la calidad de vida del paciente. La evaluación de los resultados por un comité independiente disminuye el sesgo por parte del investigador y se observa en los resultados la concordancia entre los resultados reportados por el investigador y el comité independiente.

La elección de la mediana de SLP como variable para la comparación en el objetivo primario (16) presenta limitaciones al tratarse de una variable subrogada de la supervivencia global que, si bien ha sido validada en el contexto metastásico, se carece de información específica en la población con MSI-H o dMMR. El cross-over estaba permitido y no afecta a la variable principal, pero sí puede alterar los datos en objetivos secundarios, aunque se ha preespecificado un análisis de sensibilidad a este respecto en el protocolo del estudio.

La población del objetivo primario la conforman los pacientes cuya determinación de MSI-H o dMMR se ha confirmado mediante un test centralizado. La muestra para el diagnóstico fue obtenida mayoritariamente del tumor primario (87%) realizándose la prueba con el test de Biocartis Idylla para MSI e inmunohistoquímica con el anticuerpo de Dako Omnis en el caso de dMMR para el análisis de las proteínas MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6. Los métodos empleados para la determinación están recomendados por las guías internacionales (17,18,19). La validación externa se realizó sobre la totalidad de pacientes incluidos (brazos A, B y C) con una N=837 pacientes. El porcentaje de concordancia entre las pruebas locales y las centrales fue del 85,2% en el caso de dMMR y del 82,8% en el caso de MSI-H pudiéndose explicar parcialmente por la calidad de la muestra o la interpretación de la inmunohistoquímica poniendo de manifiesto la variabilidad en la determinación de los test y el impacto en la posible selección de pacientes a tratar.

El tratamiento estándar disponible hasta la aprobación de la combinación de ipilimumab y nivolumab para esta patología de acuerdo a las guías internacionales es pembrolizumab (200mg cada 3 semanas hasta progresión, intolerancia o toxicidad inaceptable) de acuerdo a los datos ofrecidos por el estudio KEYNOTE-177 en el que se demostró un beneficio de la inmunoterapia frente a la quimioterapia en una población análoga a la del estudio CheckMate 8HW. La aprobación de la indicación para pembrolizumab por la FDA tuvo lugar en junio 2020 mientras que el inicio del reclutamiento del estudio de la combinación de ipilimumab y nivolumab comienza en septiembre de 2019 finalizando en el año 2023 justificando no emplear la terapia actual como comparador en el diseño inicial del estudio, si bien no se realizaron enmiendas al estudio tras la aprobación de pembrolizumab impidiendo realizar una comparación más apropiada con el estándar actual de tratamiento. El empleo de la quimioterapia como comparador en lugar de pembrolizumab podría sobrestimar el beneficio del tratamiento con ipilimumab y nivolumab frente al estándar de tratamiento actual.

El comparador empleado en el momento del diseño (FOLFOX/FOLFIRI  $\pm$  bevacizumab/cetuximab) se considera el apropiado si bien sólo el 74,7% de los pacientes recibió un anticuerpo monoclonal principalmente bevacizumab (64%). El uso de cetuximab/bevacizumab en el tratamiento de primera línea ha demostrado mejorar los datos de SLP por lo



que la infrautilización en el brazo de tratamiento podría tener un efecto perjudicial en los datos de SLP del grupo control. El uso de oxaliplatino e irinotecán estaba balanceado en el grupo de quimioterapia. Cerca del 32% de los pacientes en cada brazo había recibido tratamiento sistémico previo en el contexto adyuvante o neoadyuvante y de estos aproximadamente el 45% habría progresado en menos de 12 meses de la finalización del tratamiento para la enfermedad localizada estando estas características balanceadas en los brazos de tratamiento.

El estudio es positivo demostrando un beneficio en SLP con una mediana no alcanzada en el grupo de inmunoterapia (38,4 - NA) frente a 5,85 meses en el grupo de quimioterapia y un HR= 0,21 (IC95%: 0,14 – 0,32),  $p<0,0001$ . Las tasas de SLP a los 6 y 12 meses ofrecen diferencias relevantes entre los brazos de tratamiento con unas tasas del 82,08% vs 48,18% y del 78,69% vs 20,62% a favor de la combinación de inmunoterapia. La mediana de SLP (IC95%) El aumento demostrado en SLP es consistente tanto en la evaluación por comité independiente como en la evaluación por investigador con un HR= 0,20 (IC95%: 0,14 – 0,31),  $p<0,0001$  considerado un objetivo secundario. El beneficio es relevante, pero de menor magnitud cuando se incluyen los datos de los pacientes que no tienen confirmación centralizada de MSI-H o dMMR (HR = 0,32 (IC95%: 0,23 – 0,46). No se identifican diferencias relevantes en la SLP de acuerdo al tipo de alteración genética encontrada, presentándose un HR=0,20 (IC95%: 0,12-0,31) para el grupo de pacientes con MSI-H y un HR=0,22 (IC95%: 0,14-0,34) en el caso de dMMR, si bien la comparación no estaba preespecificada ni presenta análisis estadístico que permita evaluar diferencias.

Se observa que la mejora en la SLP es consistente en los grupos previamente definidos en el diseño del estudio incluyendo subgrupos de mal pronóstico como los pacientes afectados de síndrome de Lynch (en un 26,4% no se reportó el estatus para la enfermedad) o metástasis hepáticas o pulmonares. Se incluyó la determinación de PD-L1 como una variable exploratoria estableciendo un corte del 1%. Los resultados fueron positivos en los pacientes con un PD-L1 $\geq$ 1% y aquellos con un PD-L1 inferior a 1% con HR=0,11 (IC95%: 0,04-0,30) y HR=0,22 (IC: 0,14-0,36) respectivamente. Estos grupos son de carácter exploratorio y se carece de potencia estadística para sacar conclusiones robustas.

El resultado obtenido por el brazo de la quimioterapia en cuanto a la mediana es SLP es inferior al estimado en el diseño estadístico de 9 meses, si bien el diseño del estudio no justifica un peor comportamiento de este brazo de tratamiento sobre el esperado.

El 68,3% de los pacientes que progresaron en el brazo QT recibieron un tratamiento subsiguiente, siendo un cruzamiento al tratamiento con ipilimumab/nivolumab en un 44,6% de dichos pacientes mientras que un 20,8% de los pacientes recibió un fármaco antiPD1/PD-L1 y un 2% ipilimumab. Los pacientes tratados con la combinación en el cruzamiento presentaron una mediana de SLP de 9,92 meses (IC95%: 2,73-30,42).

No se dispone de datos de supervivencia global, sin embargo, no es esperable un efecto detrimental en la supervivencia global ante el importante beneficio observado en los datos de SLP. Es necesario una mayor madurez del estudio a la espera de que se cumplan los hitos necesarios en el análisis jerarquizado para evaluar dicho objetivo.

En el brazo NIVO+IPI, el cuestionario EORTC QLQ-C30 fue cumplimentado por un 95,3% de los pacientes en la visita basal del estudio, descendiendo al 67,5% y 59,0% en las vistas 1 y 2 del seguimiento mientras que los valores para el grupo de quimioterapia en las visitas basal y de seguimiento 1 y 2 fueron 86,9%, 58,2% y 37,5% respectivamente. De acuerdo a la escala EQ-5D-3L se observa una diferencia a favor del grupo de la inmunoterapia frente al tratamiento con quimioterapia en la escala visual analógica y en el score de utilidad por parte del paciente de forma significativa. En la escala EORTC QLQ-CR29 no se aprecian diferencias en la calidad de vida entre ambos tratamientos.

En la actualidad, se dispone de aprobación en nuestro país del tratamiento con pembrolizumab en el tratamiento de la enfermedad metastásica con MSI-H o dMMR en primera línea considerado el estándar de tratamiento. La eficacia y seguridad de pembrolizumab en este contexto procede del estudio KEYNOTE-177 que se trata de un ensayo clínico fase 3, internacional, multicéntrico, aleatorizado y abierto que compara la eficacia y seguridad de pembrolizumab frente al tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en primera línea.



El diseño del estudio incluye pacientes similares a los del estudio CheckMate 8HW en cuanto a criterios de inclusión/exclusión y características demográficas como edad, ECOG, localización tumoral, estado mutacional de RAS o BRAF. Los pacientes recibieron pembrolizumab o quimioterapia siendo en el caso del pembrolizumab la duración máxima de 35 ciclos. Se podía interrumpir el tratamiento en pacientes que alcanzan respuesta completa y se permitía el retratamiento (hasta 17 ciclos) en pacientes con respuesta completa/parcial o enfermedad estable que progresaron tras suspender el tratamiento. La determinación de MSI-H o dMMR se realizó de forma local y no hubo estratificación en la aleatorización. Las covariables principales del estudio fueron SLP y SG y TRO como variable secundaria.

En el análisis del estudio (20) con una mediana de seguimiento de 44,5 meses no se alcanzó la mediana de SG con pembrolizumab frente a 36,7 meses con quimioterapia con un HR= 0,74 (IC95%: 0,53-1,03; p=0,036). No se demostró la superioridad de pembrolizumab frente a la quimioterapia de forma estadísticamente significativa explicado en parte por el importante cruzamiento del 60% a terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1. La mediana de SLP fue de 16,5 meses con pembrolizumab frente a 8,2 meses con quimioterapia (HR=0,59, IC95%: 0,45-0,79). Las tasas de SLP a 12 y 24 meses fueron de 55,3% (IC95%: 47,0-62,9) y 48,3% (IC95%: 39,9-56,2).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior ocurrieron en 33 (22%) de 153 pacientes en el grupo de pembrolizumab frente a 95 (66%) de 143 pacientes en el grupo de quimioterapia. Los eventos adversos de grado 3 o superior que se atribuyeron al pembrolizumab fueron aumento de la alanina aminotransferasa, colitis, diarrea y fatiga en tres pacientes (2%) cada uno, y los atribuidos a la quimioterapia fueron disminución del recuento de neutrófilos (en 24 [17%] pacientes), neutropenia (22 [15%]), diarrea (14 [10%]) y fatiga (13 [9%]). Se presentaron eventos adversos graves atribuidos al tratamiento del estudio en 25 (16 %) pacientes del grupo de pembrolizumab y en 41 (29 %) pacientes del grupo de quimioterapia. No se produjeron muertes atribuidas a pembrolizumab y hubo una muerte por perforación intestinal que se atribuyó a la quimioterapia.

No se dispone de estudios que comparen de forma directa el tratamiento con ipilimumab/nivolumab y pembrolizumab considerado el estándar en el momento de la evaluación. Marinelli et al (21), han publicado una comparación indirecta descriptiva sin análisis estadístico predefinido basada en el método IPDfromKM, en el que identifican una menor progresión en los 3 primeros meses con la combinación de inmunoterapia, así como unas tasas de SLP favorables para ipilimumab/nivolumab frente a pembrolizumab a los 12 y 24 meses de seguimiento (79% y 73% para la combinación frente al 55% y 48% para pembrolizumab). Los autores indican las limitaciones de este tipo de comparaciones indirectas que no tienen en cuenta los datos censurados, así como las diferentes poblaciones analizadas entre ambos estudios al no disponer de una confirmación centralizada en el caso del estudio de pembrolizumab que puede infravalorar los resultados obtenidos en el estudio KEYNOTE-177. Los autores consideran que, si se excluyese a los pacientes incorrectamente clasificados como dMMR del estudio con pembrolizumab, es probable que se redujesen las recaídas tempranas dentro de los 3 primeros meses de tratamiento de un 30% a un 15% y que esta cuestión podría resolverse mediante la comparación indirecta entre los brazos de pembrolizumab y nivolumab de ambos estudios.

De forma descriptiva, el estudio KEYNOTE-177 y el CheckMate 8HW presentan criterios de inclusión y exclusión comparables, así como el brazo control de quimioterapia y las variables de estudio. La confirmación centralizada de las alteraciones genéticas es un aspecto diferencial entre ambos estudios. Se puede observar que las tasas de SLP ofrecidas por la combinación de nivolumab e ipilimumab en primera línea de tratamiento son superiores a las obtenidas en el estudio de pembrolizumab a los 12 meses (78,68% vs 55,3%) respectivamente habiéndose conseguido la mediana de SLP para pembrolizumab a los 16,5 meses en un estudio con más seguimiento (mediana de seguimiento de 73,3 meses) y datos más maduros que para la combinación, y una mediada de SLP de 54,1 meses con NIVO + IPI con una mediana de seguimiento de 42 meses, si bien, la comparación de ambas SLP presenta limitaciones metodológicas.

En el estudio KEYNOTE-177, se observó un cruzamiento de las curvas para SLP en los primeros meses del seguimiento, justificado en parte por el posible error en el diagnóstico de las alteraciones moleculares que no se corroboró de forma centralizada y que limitaría el beneficio de pembrolizumab. El comportamiento en el caso de nivolumab en monoterapia

es similar, incluso en una población con el test centralizado, con la progresión de aproximadamente el 25% de los pacientes en los 3 primeros meses, aunque estos datos incluyen población en primera línea y sucesivas. En este contexto, la adición de ipilimumab ha disminuido la progresión temprana en un 10%.

La combinación también ha demostrado unas tasas de respuesta superiores a la monoterapia con nivolumab (71% vs 58%) a expensas principalmente de mayor respuesta parcial (40% vs 30%) en la población en primera línea y sucesivas. La mediana de duración de la respuesta no se ha alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento. Las tasas de respuesta global en la cohorte 3 (n=45) del estudio CA209142 demostró unas tasas de respuesta global del 62,2%.

Ipilimumab incrementa la toxicidad el tratamiento, identificándose un 22% de EA grado 3-4 relacionados con el tratamiento frente al 14% para nivolumab en monoterapia sin diferencias en mortalidad por toxicidad. Respecto a los EA grados 1-2 también son superiores para ipilimumab/nivolumab (81% vs 71%). Destacan los mayores EA endocrinos inmunomediados en el brazo NIVO+IPI respecto al brazo NIVO, pero los autores indican que en la mayoría de los casos se resolvieron de forma espontánea o con la necesidad de reemplazo hormonal. Los datos de calidad de vida recogidos no muestran diferencias relevantes entre ambas ramas si bien es un análisis descriptivo. Con el mayor seguimiento los EA son consistentes con los previamente expuestos.

## Conclusión

Ipilimumab en combinación con nivolumab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o inestabilidad de microsatélites alta como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal irresecable o metastásico

La combinación de ipilimumab y nivolumab ha demostrado ser superior a los esquemas de quimioterapia mFOLFOX6 o FOLFIRI solos o en combinación con bevacizumab o cetuximab en el tratamiento de pacientes con CCRm con MSI-H/dMMR consiguiendo el objetivo dual primario de incrementar la supervivencia libre de progresión de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante [HR = 0,21 (IC95%: 0,14 – 0,31)]. El beneficio observado es consistente en los grupos exploratorios analizados. No se dispone de datos de supervivencia global a la espera de un mayor seguimiento.

El perfil de seguridad de la combinación de ipilimumab y nivolumab es diferente al que presenta la quimioterapia. Los EA de carácter autoinmune predominan para la inmunoterapia frente a los de carácter hematológico en el caso de la quimioterapia. Este perfil de seguridad es consistente con el obtenido en ensayos clínicos de la combinación en otras indicaciones sin nuevos acontecimientos relevantes. Los datos de calidad de vida reportados no permiten establecer diferencias entre ambos tratamientos.

Respecto a pembrolizumab y nivolumab en monoterapia, la combinación de ipilimumab y nivolumab se presenta como más tóxica, con mayores EA autoinmunes graves principalmente relacionados con ipilimumab y que no obligan a discontinuar el tratamiento con nivolumab de la combinación en la mayoría de los pacientes.

La técnica validada para la determinación de MSI-H o dMMR es esencial para obtener un diagnóstico adecuado que permita tratar al paciente de forma óptima.

El beneficio de la combinación frente a la monoterapia con nivolumab en la población incluyendo cualquier línea de tratamiento es estadísticamente significativo y clínicamente relevante. No se dispone de comparaciones directas que permitan establecer diferencias entre la combinación de ipilimumab/nivolumab y pembrolizumab, si bien los datos de mediana de SLP y tasas de respuesta son de mayor magnitud para la combinación. Se requiere de un mayor seguimiento que permita conocer resultados de supervivencia global y su impacto para evaluar el beneficio de la combinación respecto a pembrolizumab. Por lo tanto, nivolumab en combinación con ipilimumab es una opción más de tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o inestabilidad de microsatélites alta.

## Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Javier Letéllez Fernández. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación EuropaColon España, y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla A1.** Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

| Nombre                                     | Ipilimumab + Nivolumab   | Pembrolizumab  | Quimioterapia ± anticuerpo monoclonal   |
|--|--|--|---|
| <b>Presentación</b>                        | Nivolumab: vial concentración 10mg/ml (4ml o 10ml)<br>Ipilimumab: vial concentración 5mg/ml (10ml o 40ml)  | Pembrolizumab: vial concentración 25mg/ml 4ml  | FOLFIRI o FOLFOX<br>±<br>Cetuximab/panitumumab/bevacizumab  |
| <b>Posología</b>                           | Nivolumab 240mg administrado en 30 minutos en combinación con ipilimumab dosificado a 1mg/kg y administrado en 30 minutos cada 3 semanas por un total de 4 administraciones seguidos de mantenimiento con nivolumab 480mg administrados en 30 minutos cada 4 semanas o 240mg administrados en 30 minutos cada 2 semanas hasta un máximo de 2 años. | Pembrolizumab 200mg administrado en 30 minutos   | Según protocolo   |
| <b>Indicación aprobada en FT o no</b>      | Sí   | Sí   | Sí para CCRm sin especificar el estado MSI-H o dMMR   |
| <b>Efectos adversos</b>                    | EA con mayor frecuencia (todos los grados) fueron prurito (22,5 %), diarrea (21,0 %) e hipotiroidismo (16,0 %).<br>EA de grado 3-4 relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia fueron insuficiencia suprarrenal (3,0 %), aumento de la lipasa (2,5 %) y aumento de la ALT (1,5 %).  | EA más frecuentes fueron diarrea (44,4%), fatiga (37,9%), náuseas (30,7%), dolor abdominal (24,2%), disminución del apetito (23,5%) y vómitos (21,6%).<br>EA de grado 3-4 hipertensión (7,2%), diarrea (5,9%), dolor abdominal (5,2% %), anemia (5,2%), hiponatremia (5,2%), | EA relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (51,1 %), náuseas (46,6 %) y astenia (35,2 %).<br>EA de grado 3-4 relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia (10,2 %), disminución del recuento de neutrófilos (6,8 %) y astenia (5,7 %). |
| <b>Conveniencia*</b>                       | Administración intravenosa hospitalaria  | Administración intravenosa hospitalaria  | Administración intravenosa hospitalaria   |
| <b>Otras características diferenciales</b> | Administración trisemanal durante 4 ciclos y posteriormente quincenal o cada 4 semanas hasta progresión, toxicidad inaceptable o muerte con un máximo de 2 años  | Administración trisemanal hasta progresión, toxicidad inaceptable o muerte con un máximo de 2 años   | Administración quincenal hasta progresión, toxicidad inaceptable o muerte   |

-



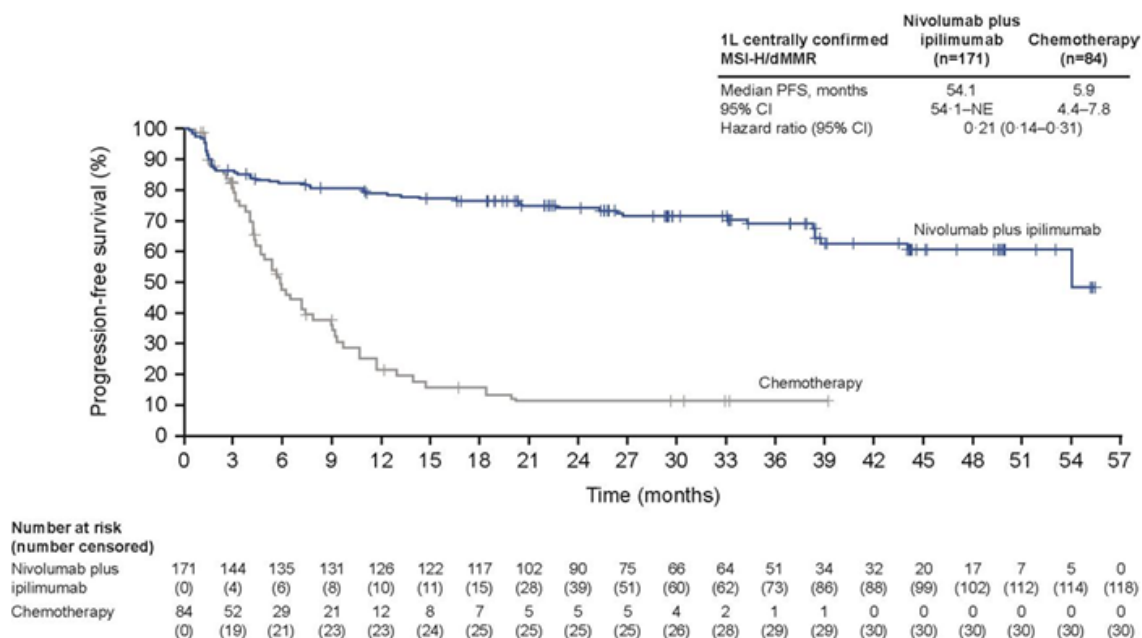
| SLP EN LA POBLACIÓN CON CONFIRMACIÓN CENTRALIZADA EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO. |                                 |                               |                           |
|--|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| COMPARACIÓN BRAZO B Y C  |                                 |                               |                           |
| Variable evaluada en el estudio  | Ipilimumab + Nivolumab<br>N=171 | Quimioterapia<br>N=84         | HR<br>(IC 95%)            |
| Mediana SLP  | 54,1 meses<br>IC95%: 54,1 - NA  | 5,9 meses<br>IC95%: 4,4 – 7,8 | HR= 0,21<br>(0,14 – 0,31) |

| SLP EN LA POBLACIÓN CON CONFIRMACIÓN CENTRALIZADA EN CUALQUIER LÍNEA DE TRATAMIENTO. |                                 |                                |                                   |
|--|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| COMPARACIÓN BRAZO A Y B  |                                 |                                |                                   |
| Variable evaluada en el estudio  | Ipilimumab + Nivolumab<br>N=296 | Nivolumab<br>N=286             | HR<br>(IC 95%)                    |
| Mediana SLP  | NA<br>IC95%: 53,8 - NA          | 39,3 meses<br>IC95%: 22,1 – NA | HR= 0,62<br>(0,48– 0,81) p=0.0003 |



**Figura A1.** SLP nivolumab + ipilimumab vs quimioterapia

Stratified Cox proportional hazard model by tumor sidedness (left vs. right) per IRT was utilized. dMMR=mismatch repair-deficient. IRT=interactive response technology. MSI-H=microsatellite instability-high. NE=not estimable. PFS=progression-free survival.



**Tabla A3.** Resumen principales eventos adversos CheckMate 8HW

| Evento adverso relacionado con el tratamiento                           | Nivolumab + Ipilimumab (N=200) Cualquier grado | Nivolumab + Ipilimumab (N=200) Grado 3 o 4 | Quimioterapia (N=88) Cualquier grado | Quimioterapia (N=88) Grado 3 o 4 |
|---|--|--|--------------------------------------|----------------------------------|
| Cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento                 | 160 (80%)                                      | 46 (23%)                                   | 83 (94%)                             | 42 (48%)                         |
| Evento adverso serio relacionado con el tratamiento                     | 38 (19%)                                       | 32 (16%)                                   | 17 (19%)                             | 14 (16%)                         |
| Evento adverso que llevó a discontinuación de algún fármaco del régimen | 33 (16%)                                       | 23 (12%)                                   | 28 (32%)                             | 9 (10%)                          |
| Muertes relacionadas con el tratamiento                                 | 2 (1%)   | -  | 0                                    | -                                |

| Evento adverso                      | Nivolumab + Ipilimumab (N=200) Cualquier grado | Nivolumab + Ipilimumab (N=200) Grado 3 o 4 | Quimioterapia (N=88) Cualquier grado | Quimioterapia (N=88) Grado 3 o 4 |
|-------------------------------------|--|--|--------------------------------------|----------------------------------|
| Prurito                             | 45 (22%)                                       | 0  | 4 (5%)                               | 0                                |
| Diarrea                             | 42 (21%)                                       | 2 (1%)                                     | 45 (51%)                             | 4 (5%)                           |
| Hipotiroidismo                      | 32 (16%)                                       | 2 (1%)                                     | 0                                    | 0                                |
| Astenia                             | 28 (14%)                                       | 2 (1%)                                     | 31 (35%)                             | 5 (6%)                           |
| Fatiga                              | 26 (13%)                                       | 1 (<1%)                                    | 12 (14%)                             | 0                                |
| Exantema                            | 21 (10%)                                       | 2 (1%)                                     | 7 (8%)                               | 1 (1%)                           |
| Aumento de alanina aminotransferasa | 20 (10%)                                       | 3 (2%)                                     | 3 (3%)                               | 0                                |
| Insuficiencia suprarrenal           | 20 (10%)                                       | 6 (3%)                                     | 0                                    | 0                                |
| Náuseas                             | 10 (5%)  | 0  | 41 (47%)                             | 2 (2%)                           |
| Disminución del apetito             | 10 (5%)  | 1 (<1%)                                    | 20 (23%)                             | 1 (1%)                           |
| Anemia                              | 5 (2%)   | 0  | 14 (16%)                             | 3 (3%)                           |
| Vómitos                             | 4 (2%)   | 0  | 18 (20%)                             | 1 (1%)                           |
| Neutropenia                         | 3 (2%)   | 0  | 19 (22%)                             | 9 (10%)                          |
| Alopecia                            | 3 (2%)   | 0  | 10 (11%)                             | 0                                |
| Estomatitis                         | 1 (<1%)  | 0  | 11 (12%)                             | 0                                |
| Disminución de neutrófilos          | 1 (<1%)  | 1 (<1%)                                    | 14 (16%)                             | 6 (7%)                           |
| Neuropatía periférica               | 0  | 0  | 12 (14%)                             | 1 (1%)                           |



## Referencias

1. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Cancer stat facts: Colon and rectum cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
2. 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. Epub 2012/01/21.
3. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5322–30.
4. Gutierrez C, Ogino S, Meyerhardt JA, Iorgulescu JB. The prevalence and prognosis of microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal adenocarcinomas in the United States. *JCO Precis Oncol* 2023; 7: e2200179.
5. Innocenti F, Ou FS, Qu X, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1217–27.
6. Tougeron D, Sueur B, Zaanani A, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study. *Int J Cancer* 2020; 147: 285–96.
7. Innocenti F, Ou FS, Qu X, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1217-1227.
8. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling Het al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255; PMCID: PMC4481136.
9. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, Smith D, Garcia-Carbonero R, Alcaide-Garcia J, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Le DT, Yoshino T, Zuo Y, Fogelman D, Adelberg D, Diaz LA. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Ann Oncol*. 2025 Mar;36(3):277-284. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.012. Epub 2024 Dec 2. PMID: 39631622.
10. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlitz A, Aglietta M, García-Alfonso P, Neyns B, Luppi G, Cardin DB, Dragovich T, Shah U, Abdullaev S, Gricar J, Ledezine JM, Overman MJ, Lonardi S. 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. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637336.
11. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, Barretina-Ginesta MP, Moreno V, Gravina A, Abdeddaim C, Banerjee S, Guo W, Danaee H, Im E, Sabatier R. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Nov 1;6(11):1766-1772. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4515. PMID: 33001143; PMCID: PMC7530821.
12. Ficha técnica Nivolumab. Disponible en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
13. Ficha técnica Ipilimumab. Disponible en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
14. André T, Elez E, Lenz HJ, Jensen LH, Touchefeu Y, Van Cutsem E, Garcia-Carbonero R, Tougeron D, Mendez GA, Schenker M, de la Fouchardiere C, Limon ML, Yoshino T, Li J, Manzano Mozo JL, Dahan L, Tortora G, Chalabi M, Goekkurt E, Braghiroli MI, Joshi R, Cil T, Aubin F, Cela E, Chen T, Lei M, Jin L, Blum SI, Lonardi S. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025 Feb 1;405(10476):383-395. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02848-4. Epub 2025 Jan 25. Erratum in: *Lancet*. 2025 Mar 1;405(10480):700. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00352-6. PMID: 39874977.
15. European Public Assessment Report (EPAR) de Yervoy® (Ipilimumab) y Opdivo® (Nivolumab). N° procedimiento: Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/2672.
16. Cicero G, De Luca R, Dieli F. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther*. 2018 May 24;11:3059-3063. doi: 10.2147/OTT.S151276. PMID: 29872317; PMCID: PMC5975605.
17. 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.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer, versión 4. 2020. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
19. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach

20. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fourchardiere C, Rivera F, Elez E, Le DT, Yoshino T, Zhong WY, Fogelman D, Marinello P, Andre T; KEYNOTE-177 Investigators. 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. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427471; PMCID: PMC9533375.
21. Marinelli D, Sabatini A, Bengala E, Ciurluini F, Picone V, Santini D, Pietrantonio F, Rossini D, Cremolini C. Systemic treatment of mismatch repair deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer-single versus double checkpoint inhibition. *ESMO Open.* 2024 Jun;9(6):103483. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103483. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38833965; PMCID: PMC11179058.