

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 100-2023/V1/14022023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) y deficiencia en reparación (dMMR)

Fecha de publicación: 14/02/2023

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). El número esperado de nuevos casos de cáncer de colon y recto en España para el año 2020 es de 44.231 (26.044 en varones y 18.187 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 50% 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 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% (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, CpGisland 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). Se produce a través de la mutación de los genes reparadores de los errores de replicación del ADN (MMR, por sus siglas en inglés, mismatch repair o sistema de reparación por apareamiento erróneo) (11, 12). 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) 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 (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 deficiencia en el sistema de reparación (dMMR, mismatch repair deficiency, por sus siglas en inglés) 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).

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). En los pacientes con cáncer, las necesidades psicosociales constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (23).

De forma breve, los regímenes de quimioterapia que se utilizan en primera línea para el CCRm combinan fluoropirimidinas (5-fluorouracilo (5-FU) con ácido folínico o leucovorin) con oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecán (FOLFIRI), la triple terapia sólo se utiliza en algunos casos. La capecitabina, una fluoropirimidina por vía oral, puede sustituir al 5-FU en la combinación con oxaliplatino (XELOX, CAPOX). Además de la quimioterapia, distintos agentes biológicos están autorizados (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) para su uso en combinación con los esquemas de quimioterapia antes mencionados, o en monoterapia. Hasta el momento se desconoce la secuencia óptima de utilización de estas combinaciones (24-26). Un análisis conjunto de 4 estudios fase III, utilizando estas combinaciones en primera línea de tratamiento en pacientes con CCR avanzado, mostró que la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y de supervivencia global (SG) eran significativamente menores para los pacientes con MSI/dMMR frente a la observada para el resto de pacientes sin esta característica (27).

Aunque ya se disponía de datos de efectividad y seguridad con inmunoterapia en pacientes con CCRm con MSI, pembrolizumab es la primera inmunoterapia autorizada en CCRm (28). La presencia de MSI es un biomarcador que predice la eficacia de fármacos inmunomoduladores (checkpoint inhibitors) como pembrolizumab.

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab en monoterapia se ha autorizado para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) en adultos. Esta

indicación es objeto del presente informe de posicionamiento.

Pembrolizumab, también está autorizado (en monoterapia o en combinación) en el tratamiento del melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma urotelial y linfoma de Hodgkin clásico.

La dosis inicial recomendada de pembrolizumab en monoterapia es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis de pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas, fue aprobada como dosis alternativa en la indicación evaluada, al igual que para las indicaciones autorizadas de pembrolizumab en monoterapia.

Se recomienda mantener el tratamiento hasta la confirmación de la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

No se recomiendan reducciones de dosis de pembrolizumab. Pembrolizumab se debe suspender temporal o definitivamente para controlar las reacciones adversas.

Pembrolizumab se presenta en viales de 25 mg/ml como concentrado para solución para perfusión. El vial contiene 4 ml con 100 mg de pembrolizumab.

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus 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 manifestar en las células tumorales u otras células en el microambiente tumoral (28).

De acuerdo a los modelos y simulación de las relaciones dosis/exposición de eficacia y seguridad 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 cada 3 semanas y, en monoterapia, de 400 mg cada 6 semanas (28).

Eficacia (17, 28, 29)

La eficacia de pembrolizumab en monoterapia en primera línea de tratamiento de pacientes adultos con CCRm (estadio IV) con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con deficiencia en el sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) fue evaluada en el ensayo clínico pivotal KEYNOTE-177, fase 3, internacional, multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto, controlado con control activo, de 2 brazos de tratamiento, actualmente

seguimiento para los datos de supervivencia global (SG). No se presentaron estudios de dosis-respuesta.

El estado tumoral de MSI o dMMR se determinó localmente utilizando inmunohistoquímica (IHQ), en 105 pacientes del brazo de pembrolizumab y 97 del brazo de quimioterapia, o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en 16 pacientes en cada brazo. En 32 pacientes del brazo de pembrolizumab y en 40 del brazo de quimioterapia se realizaron ambas técnicas. En todos los tumores se analizaron entre 3 a 5 alelos, clasificándose como MSI-H cuando se detectaron cambios en al menos dos de los alelos estudiados.

Los principales criterios de inclusión del ensayo fueron: edad ≥ 18 años, con adenocarcinoma colorrectal estadio IV MSI-H/dMMR confirmado localmente, y enfermedad medible según criterios RECIST 1.1 definida por el investigador local, con estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1, sin alteraciones funcionales importantes ni significativas y esperanza de vida de al menos 3 meses. Se excluyó a los pacientes con enfermedad sistémica autoinmune activa que hubiesen requerido tratamiento en los últimos 2 años, y a los pacientes que habían recibido tratamiento sistémico previo para el CCR en estadio IV, si bien se permitió la quimioterapia adyuvante que hubiese finalizado al menos 6 meses antes de la aleatorización. Otros criterios de exclusión fueron: radioterapia en las 4 semanas previas a la aleatorización (con excepción de la radioterapia paliativa), cirugía mayor, biopsia abierta o lesión traumática significativa en los 28 días anteriores a la aleatorización, pacientes con metástasis cerebrales activas y/o meningitis carcinomatosa, enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis activa no infecciosa, tuberculosis activa, infección activa que requiere tratamiento sistémico, infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C, pacientes con otro tipo de cáncer activo o que requiera tratamiento a excepción del cáncer de piel no melanoma y del carcinoma de cuello uterino in situ, el tratamiento previo con inhibidores de puntos de control inmunológico (por ejemplo, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4, etc.), embarazo y lactancia.

Los pacientes fueron aleatorizados de manera centralizada con una asignación 1:1 a recibir como tratamiento de primera línea pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en perfusión intravenosa de 30 minutos o, a elección del investigador, alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia administrados por vía intravenosa, cada 2 semanas: mFOLFOX6, mFOLFOX6 más 5 mg/kg bevacizumab día 1, mFOLFOX6 más 400 mg/m² cetuximab en 2 horas día 1 y después 250 mg/m² 1 hora en infusión semanal, FOLFIRI, FOLFIRI más bevacizumab o FOLFIRI más cetuximab. La elección de la combinación de quimioterapia por parte del investigador se determinó en los tres días previos a la aleatorización.

El tratamiento con pembrolizumab continuó, en ausencia de progresión o retirada del estudio por toxicidad o por decisión del médico o del paciente, hasta un máximo de 24 meses (35 ciclos). Se podía considerar la interrupción del tratamiento con pembrolizumab en los pacientes con respuesta completa (RC) confirmada que habían recibido al menos 8 ciclos (24 semanas) y al menos dos tratamientos

con pembrolizumab tras la confirmación de la RC. Se permitió el retratamiento con pembrolizumab (hasta 17 ciclos) en pacientes con RC, respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE) que progresaron después de suspender el tratamiento del estudio. A la progresión de la enfermedad de los pacientes aleatorizados a la rama de quimioterapia pudieron ser tratados con pembrolizumab y recibir un máximo de 35 ciclos de pembrolizumab.

Se permitía realizar la resección del tumor primario y metastasectomía con intención curativa después de lograr una respuesta con el tratamiento del estudio, y reanudar el mismo tratamiento preoperatorio (quimioterapia (QT) o pembrolizumab) después de la cirugía, si se consideraba clínicamente apropiado.

La evaluación de la respuesta tumoral se realizó atendiendo a los criterios RECIST 1.1 por revisores centrales independientes enmascarados (RCIE) en la semana 9 y luego cada 9 semanas. La progresión de la enfermedad fue verificada por imagen por los RCIE. La SG se valoró cada 9 semanas durante el seguimiento.

No se utilizaron factores de estratificación.

Las variables principales de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), desde la aleatorización hasta la primera progresión o muerte por cualquier causa, evaluada mediante RCIE según los criterios RECIST 1.1 y la supervivencia global (SG). Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO=RC+RP) evaluada según los criterios RECIST 1.1 por RCIE y la seguridad. Como variables exploratorias se incluyeron la duración de la respuesta (DR) según criterios RECIST 1.1 por RCIE, la supervivencia libre de progresión en la siguiente línea de tratamiento (SLP2), la SLP según criterios de respuesta relacionados con inmunoterapia (irRECIST, immune-related response criteria, por sus siglas en inglés) por RCIE, la tasa de conversión quirúrgica (sujetos que se someten a una resección con intención curativa como resultado de la terapia del estudio) y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), utilizando los cuestionarios EQ-5D VAS, QLQ-C30 y QLQ-CR29.

Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar (ITT).

Se realizaron análisis de sensibilidad para la SLP y para la SG.

Se planificaron dos análisis intermedios de eficacia, uno para SLP, dos para SG y ninguno para TRO. En el segundo análisis intermedio (IA2), con fecha de corte 19 de febrero de 2020, se proporcionaron resultados finales de SLP y provisionales para SG.

Se reclutaron a 852 pacientes y se aleatorizaron a 307 pacientes, 153 en el brazo de pembrolizumab y 154 en el brazo de quimioterapia.

En el momento del IA2, con fecha de corte 19-febrero-2020, 95 (62,1%) pacientes del brazo de pembrolizumab y 79 (51,3%) del brazo de quimioterapia continuaban en tratamiento.

Las características basales de los pacientes fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 24 a 93), el 46,9% eran ≥ 65 años, un 29,3% mayor de 70 años; un 49,8% eran hombres; 74,6% de raza blanca y 16,3% de raza asiática; el 51,8% y el 48,2% tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente. El 68,1% presentaban localización derecha del tumor primario. Un 25,1% presentaba mutación BRAF V600E, un 24,1% mutación KRAS/NRAS y un 22,5% no presentaban mutaciones BRAF/KRAS/NRAS. Un 99,7% presentaba MSI-H y 64 pacientes (20,8%) síndrome de Lynch. Un paciente en el grupo de quimioterapia no presentaba MSI-H/dMMR. Todos los pacientes presentaban metástasis, 51,8% metástasis hepáticas o pulmonares (56,2% pembrolizumab vs. 47,4% quimioterapia), 29% sólo metástasis hepáticas (32,7% pembrolizumab y 25,3% quimioterapia), 22,8% sólo metástasis pulmonares (9,8% pembrolizumab y 12,3% quimioterapia), 11,7% metástasis hepáticas y pulmonares (13,7% pembrolizumab vs. 9,7% quimioterapia). En el 49,8% el CCR fue de nuevo diagnóstico (sincrónicos), mientras que el 50,2% restante con recurrencia tras un tratamiento de intención curativa (metacrónicos). Un 22,8% había recibido tratamiento adyuvante, un 1,6% tratamiento neoadyuvante y un 2,6% tratamiento adyuvante y neoadyuvante, mientras que el 73% no había recibido ningún tratamiento sistémico previo con intención curativa. De los 143 pacientes tratados con quimioterapia (11 pacientes asignados a quimioterapia no comenzaron tratamiento dentro del ensayo) el 56% recibió mFOLFOX6 con o sin bevacizumab o cetuximab (7,7% mFOLFOX6, 44,8% mFOLFOX6+bevacizumab y 3,5% mFOLFOX6+cetuximab) y el 44,1% recibió FOLFIRI con o sin bevacizumab o cetuximab (11,2% FOLFIRI, 25,2% FOLFIRI + bevacizumab, 7,7% FOLFIRI + cetuximab).

Con fecha de corte de datos de 19 de febrero de 2020 (IA2) la mediana de la duración del seguimiento fue de 32,4 meses (rango 24,0 a 48,3). La mediana de la duración de la exposición al tratamiento fue de 11,1 meses (rango 0,0 a 30,6) en el grupo de pembrolizumab y 5,7 meses (rango, 0,1 a 39,6) en el grupo de quimioterapia. Un total de 57 (37,3%) pacientes del brazo de pembrolizumab habían completado el tratamiento (35 ciclos), 2 pacientes del grupo de pembrolizumab y 6 del grupo de quimioterapia seguían recibiendo tratamiento y 94 (61,4%) y 137 (95,8%) habían suspendido el tratamiento del estudio. Los tratamientos posteriores que recibieron los pacientes en los brazos de pembrolizumab y QT, fueron respectivamente: quimioterapia (22,9% vs. 11,7%), anti-PD-1/PD-L1 (5,9% vs. 22,7%), inhibidor VEGF (14,4% vs. 7,1%), inhibidor EGFR (5,2% vs. 2,6%), o inhibidor de CTLA-4 (0% vs. 2,6%). Cincuenta y seis (36,4%) pacientes del brazo de quimioterapia cruzaron al brazo de pembrolizumab a la progresión. Nueve (16,1%) de ellos, finalizaron el tratamiento, 17 (30,4%) continuaban en tratamiento y 30 (53,6%) suspendieron pembrolizumab por diversas causas, entre ellos 10 pacientes (17,9%) por efectos adversos (EA). Cuarenta y cuatro pacientes (28,6% en cada uno de los brazos) recibieron un segundo curso de tratamiento con pembrolizumab. Treinta y cinco pacientes adicionales recibieron un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 fuera del ensayo.

La Tabla 1 resume las variables principales de eficacia del análisis final para la SLP y del análisis provisional para la SG del estudio KEYNOTE-177.

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-177

Variables de eficacia del estudio KEYNOTE-177	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas N=153	Quimioterapia estándar N=154
SLP (BICR por RECIST 1.1)		
Número de eventos (%)	82 (53,6)	113 (73,4)
Mediana en meses (IC 95%)	16,5 (5,4 - 32,4)	8,2 (6,1 - 10,2)
HR (IC 95%)	0,60 (0,45 - 0,80)	
Valor-p	0,0002	
Tasa de SLP a los 12 meses (IC 95%)	55,3 (47,0 - 62,9)	37,3 (29,0 - 45,5)
Tasa de SLP a los 24 meses (IC 95%)	48,3 (39,9 - 56,2)	18,6 (12,1 - 26,3)
SG		
Número de eventos (%)	56 (36,6)	69 (44,8)
Mediana en meses (IC 95%)	NR (NR, NR)	34,8 (26,3 - NR)
HR (IC 95%)	0,77 (0,54 - 1,09)	
Valor-p	0,0694	
Tasa de SG a los 12 meses (IC 95%)	77,8 (70,3 - 83,6)	74,0 (66,2 - 80,3)
Tasa de SG a los 24 meses (IC 95%)	68,0 (59,9 - 74,7)	59,8 (51,5 - 67,2)
TRO (BICR por RECIST 1.1, con confirmación)		
% TRO (RC+RP) (IC 95%)	43,8 (35,8 - 52,0)	33,1 (25,8 - 41,1)
Diferencia en % pembrolizumab vs. quimioterapia	IC 95%: 10,7 (-0,2 - 21,3) Valor-p = 0,0275	
Respuestas Completas (RC) %	11,1	3,9
Respuestas parciales (RP) %	32,7	29,2
Enfermedad estable (EE) %	20,9	42,2
Progresión de la enfermedad (PE) %	29,4	12,3
Tasa control de la enfermedad (RC+RP+EE) %	64,7	75,3
DR (RC o RP confirmada, BICR por RECIST 1.1)		
Número de respondedores	67	51
Mediana en meses (rango)	NR (2,3+ - 41,4+)	10,6 (2,8 - 37,5+)
Mediana en tiempo para la respuesta (TTR, <i>time to response</i> , por sus siglas en inglés) (rango)	2,2 (1,8-18,8)	2,1 (1,7-24,9)
Pacientes con duración de la respuesta ≥ 6 meses, N (%)	61 (96,9)	45 (87,9)
Pacientes con duración de la respuesta ≥ 12 meses, N (%)	50 (85,1)	19 (43,8)
Pacientes con duración de la respuesta ≥ 24 meses, N (%)	29 (82,6)	9 (35,3)
SLP2		
Mediana en meses (IC 95%)	NR (NR, NR)	23,5 (IC 95%: 16,6 - 32,6)
HR (IC 95%)	0,63 (IC 95%: 0,45 - 0,88)	
Valor-p	p=0,0031*	

Abreviaturas: BICR=Revisión central independiente enmascarada, *Blinded independent central review*, por sus siglas en inglés; IC=Intervalo de confianza; RC=Respuesta completa; RP=Respuesta parcial; EE=Enfermedad estable; PE=Progresión de la enfermedad; DR=Duración de la respuesta; HR=Hazard ratio; N=Número; NR=No alcanzada; TRO=Tasa de respuesta objetiva; SG=Supervivencia global; SLP=Supervivencia libre de progresión; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1.
* no controlado por multiplicidad
Fecha de corte de datos: 19FEB2020.

Las Figuras 1 y 2 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y SG del estudio KEYNOTE-177 con fecha de corte IA2.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (SLP) por brazo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-177 (población por intención de tratar).

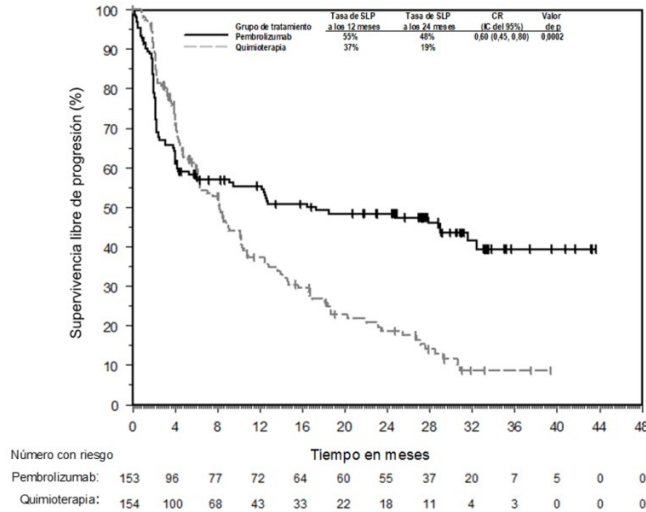
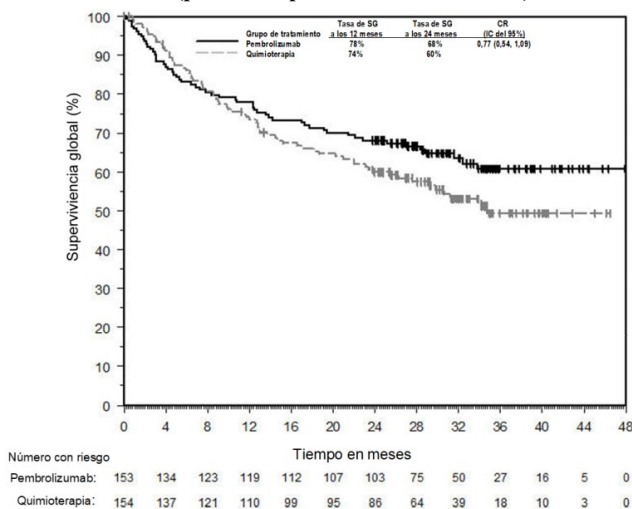


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG) por brazo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-177 (población por intención de tratar).



La mediana de SLP fue de 16,5 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 5,4 - 32,4) con pembrolizumab frente a 8,2 meses (IC al 95% 6,1 - 10,2) con QT. Este resultado supone el cumplimiento del criterio estadístico preespecificado de superioridad de pembrolizumab frente a QT (hazard ratio, 0,60; IC 95%, 0,45 - 0,80; p = 0,0002) (Fig. 1). La diferencia observada en SG, en cambio, no alcanzó la significación estadística. En el momento del corte se habían producido solamente 125 de los 190 eventos necesarios para el análisis final y el cruzamiento permitido de pacientes del grupo de quimioterapia a pembrolizumab (56 pacientes) y a otras inmunoterapias (35 pacientes) dificulta la evaluación de esta segunda variable principal. A pesar de ello, el ensayo cumplió su objetivo

principal, ya que sólo era necesario que pembrolizumab fuera superior a la quimioterapia en una de las 2 variables principales. Las tasas de riesgo para los acontecimientos de SG fueron mayores con pembrolizumab comparado con quimioterapia durante los primeros 4 meses de tratamiento, seguido de un beneficio a largo plazo de la supervivencia con pembrolizumab. Los resultados de los análisis de sensibilidad para la SLP fueron consistentes con los resultados del IA2 (con HR entre 0,60 y 0,62). Los resultados del análisis de sensibilidad para la SG ajustado al cruce de pacientes, no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Análisis de subgrupos

La eficacia de pembrolizumab en términos de SLP y SG, en general, fue consistente en la mayoría de los subgrupos preespecificados (BRAF mutado o de tipo nativo, RAS de tipo nativo y ubicación del tumor primario derecho o izquierdo) a excepción de la localización de las metástasis y la presencia de la mutación en RAS, si bien no hubo interacción. El subgrupo de pacientes con CCR y mutación RAS no parece obtener mayor beneficio con la inmunoterapia respecto a la quimioterapia. Se observa una tendencia hacia una eficacia más limitada de pembrolizumab en comparación con quimioterapia en pacientes mayores (<= 65 frente a > 65, <= 75 frente a > 75). Los datos de pacientes >= 75 años son limitados para pembrolizumab en monoterapia en pacientes con CCR con MSI-H o dMMR, si bien, el perfil de seguridad de pembrolizumab es diferente de la toxicidad asociada a la quimioterapia.

Dado el pequeño tamaño de los subgrupos analizados, la falta de madurez de los resultados de SG en el momento del corte (19-febrero-2020) y el cruzamiento posterior de los pacientes, los resultados del análisis de subgrupos deben interpretarse con cautela.

En las figuras 3 y 4 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la SLP y SG.

Figura 3: Análisis de supervivencia libre de progresión según RECIST 1.1 por RCIE por subgrupos, en la población por intención de tratar del ensayo KEYNOTE-177.

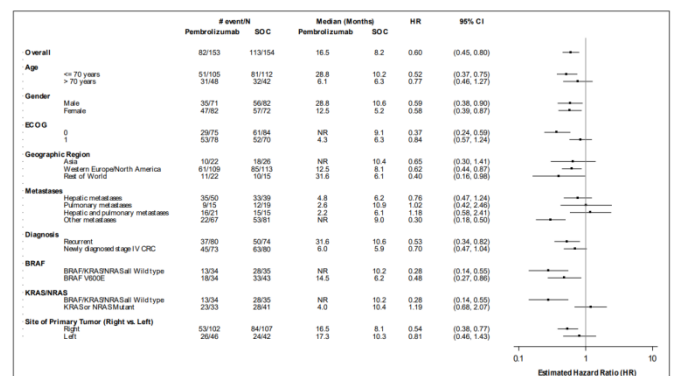
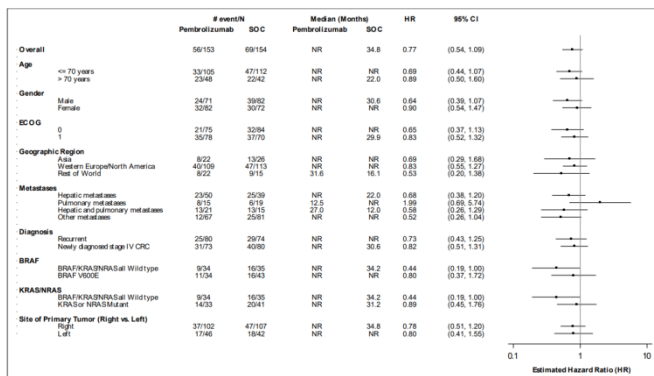


Figura 4: Análisis de supervivencia global (SG) por subgrupo en la población ITT (KEYNOTE-177)



Los pacientes con síndrome de Lynch estuvieron poco representados (28 pacientes en el brazo de pembrolizumab y 36 en el brazo de quimioterapia estándar). Los resultados de SLP y SG en este subgrupo de pacientes no fueron estadísticamente significativos (HR de SLP de 0,57 [IC 95%: 0,27-1,20] y HR de SG de 0,42 [IC 95%: 0,15-1,17]), y las TRO del 46,4% (27,5-66,1) vs. 33,3% (18,6-51,0), en el grupo de pembrolizumab y quimioterapia respectivamente.

Respuesta al tratamiento

Un 43,8% (IC 95%, 35,8 a 52,0) de los pacientes respondieron (RC+ RP) en el grupo de pembrolizumab frente a un 33,1% (IC 95%, 25,8 a 41,1) en el de quimioterapia. El 11% y el 4%, respectivamente, fueron RC. El porcentaje de pacientes que progresaron fue más alto en el grupo de pembrolizumab (29,4%) que en el de quimioterapia (12,3%). Hubo 2 casos de pseudoprogresión en el brazo de pembrolizumab. La mediana del tiempo hasta alcanzar la respuesta fue similar en ambos grupos (2,2 meses para pembrolizumab, 2,1 meses para quimioterapia); y la mediana de la duración de la respuesta fue favorable a pembrolizumab (no alcanzada (NA), rango 2,3+ a 41,4+) frente a quimioterapia (10,6 meses, rango 2,8 a 37,5+). Catorce pacientes (9%) en el grupo de pembrolizumab y 13 (8%) en el de quimioterapia tuvieron cirugía con intención curativa durante el ensayo. El porcentaje de pacientes con una duración de la respuesta superior a 12 y 24 meses fue del 85,1% y 82,6% en el brazo de pembrolizumab y del 43,8% y 35,3% en el de quimioterapia, respectivamente.

Resultados informados por los pacientes (PRO)

Las tasas de cumplimiento de los cuestionarios al inicio del estudio fueron superiores al 90% en ambos brazos de tratamiento y permanecieron altas en la semana 18 (preespecificada: 87,9% frente a 76,6% para el brazo de pembrolizumab y el de quimioterapia respectivamente). Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Cambio medio desde el valor inicial y el IC 95% para el estado de salud global/calidad de vida con la escala EORTC QLQ-C30

Variables de eficacia del estudio KEYNOTE-177	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas N=153	Quimioterapia estándar N=154
PRO		
QLQ-C30 global health status/QoL mean score change from baseline to prespecified Week 18 (95% CI)	+3.33 points (-0.05, 6.72)	-5.63 points (-9.32, -1.94)
LS mean difference in global health status/QoL score(95% CI)	8.96 points (4.24, 13.69) p=0.0002*	
Time to deterioration# in global health status/QoL	HR=0.61 (95% CI 0.38-0.98) p=0.0195*	
Time to deterioration# in physical functioning	HR=0.50 (95% CI 0.32-0.81) p=0.0016*	
Time to deterioration# in social functioning	HR=0.53 (95% CI 0.32-0.87) p=0.0050*	
Time to deterioration# in fatigue	HR=0.48 (95% CI 0.33-0.69) p<0.0001*	
Time to deterioration# in urinary incontinence	HR=0.43 (95% CI 0.14-1.31) p=0.0637*	
<small>Abreviaturas: PRO=Resultados informados por los pacientes, Patient-reported outcomes, por sus siglas en inglés; QLQ=Cuestionario de calidad de vida, Quality of life questionnaire, por sus siglas en inglés; QoL=Calidad de vida, Quality of Life, por sus siglas en inglés; # no controlado por multiplicidad; # deterioro definido como el tiempo hasta la primera aparición de una disminución de >10 puntos confirmada. Fecha de corte de datos: 19FEB2020.</small>		

Una mayor proporción de pacientes tratados con pembrolizumab mostró mejoría en las puntuaciones de estado general global/QoL y en todas las valoraciones de funcionalidad y síntomas (excepto insomnio) en comparación con el grupo de pacientes tratados con quimioterapia.

Las puntuaciones del cuestionario EQ-5D VAS al inicio del estudio fueron similares en ambos grupos de tratamiento. En la semana 18 la diferencia en la media de mínimos cuadrados entre pembrolizumab y el grupo de quimioterapia fue de 7,38 puntos (IC 95%: 2,82-11,93; p = 0,0016), que se puede considerar clínicamente importante. Sin embargo, la diferencia desde el estado basal a la semana 18 entre ambos grupos no fue clínicamente significativa (diferencia en las medias de LS = 0,05; IC 95%: 0,00-0,10; p = 0,0311).

Seguridad (17, 27, 30)

El perfil de seguridad de pembrolizumab en monoterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR proviene del IA2 del ensayo pivotal KEYNOTE-177. El análisis de seguridad se realizó en la población tratada que incluyó los pacientes aleatorizados que habían recibido al menos una dosis del tratamiento planificado y posteriormente, se compararon con los datos agrupados de seguridad de pembrolizumab administrado como monoterapia en otros ensayos clínicos.

En el estudio KEYNOTE-177, la mediana de duración del tratamiento fue mayor en el brazo de pembrolizumab que en el brazo de quimioterapia (11,1 meses vs. 5,7 meses, respectivamente) y también fue mayor comparándolo con los datos agrupados de seguridad de pembrolizumab en monoterapia (11,1 frente a 4,9 meses, respectivamente). La mediana de ciclos administrados fue de 16 para pembrolizumab y 50 para quimioterapia, en el estudio KEYNOTE-177, y de 8 en la población agrupada de seguridad. El 62,7% vs. 45,5% de los pacientes en los brazos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente, recibió tratamiento por más de 6 meses y

el 47,7% vs. 22,4% más de 12 meses, respectivamente, en el estudio KEYNOTE-177, mientras en la población agrupada de seguridad sólo un 20,3% de los pacientes recibieron pembrolizumab ≥ 12 meses.

Los efectos adversos (EA) se recogieron hasta 30 días después del cese del tratamiento, o 90 días en caso de efectos adversos graves.

En el estudio KEYNOTE-177 la incidencia de EA fue similar en ambos brazos de tratamiento (97,4% pembrolizumab vs. 99,3% QT). En un 79,7% vs. 98,6%, los EA estuvieron relacionados con el tratamiento, respectivamente, a juicio del investigador. Los EA más frecuentes ($> 20\%$) en el brazo de pembrolizumab fueron diarrea (44,4%), fatiga (37,9%), náuseas (30,7%), dolor abdominal (24,2%), disminución del apetito (23,5%) y vómitos (21,6%). La diarrea (62,2%), las náuseas (59,4%) y la fatiga (50,3%) también fueron las reacciones adversas más frecuentes en el brazo de quimioterapia, y afectaron a un mayor porcentaje de pacientes. Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes ($> 10\%$) en los brazos de pembrolizumab y quimioterapia fueron: diarrea (24,8% vs. 52,4%), fatiga (20,9% vs. 44,1%), prurito (13,7% vs. 4,9%), náuseas (12,4% vs. 55,2%), elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) (11,1% vs. 4,9%), rash (11,1% vs. 7,7%), artralgia (10,5% vs. 1,4%) e hipotiroidismo (10,5% vs. 0%), respectivamente.

Los EA de grado 3-5, se notificaron en el 56,2% del brazo de pembrolizumab vs. 77,6% del brazo de quimioterapia y en el 21,6% vs. 65,7% estuvieron relacionados con el tratamiento del estudio. Los EA de grado 3-5 más frecuentes ($> 5\%$) fueron para pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente: hipertensión (7,2% vs. 4,9%), diarrea (5,9% vs. 11,2%), dolor abdominal (5,2% vs. 5,6%), anemia (5,2% vs. 10,5%), hiponatremia (5,2% vs. 2,8%), fatiga (3,9% vs. 9,1%), hipopotasemia (1,3% vs. 6,3%), neutropenia (0% vs. 15,4%) y disminución del recuento de neutrófilos (0% vs. 16,8%). La diarrea, la colitis, el aumento de ALT y la fatiga fueron los EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento notificados con más frecuencia (2% cada uno) en el grupo de pembrolizumab, mientras que en el brazo de quimioterapia fueron la neutropenia (15,4%) y la disminución del recuento de neutrófilos (16,8%).

Los EA graves (EAG) fueron más frecuentes en el brazo de quimioterapia que en el de pembrolizumab (40,5% vs. 52,4%), así como los EAG relacionados con el tratamiento (16,3% vs. 28,7%). Los EAG notificados con una frecuencia $>$ del 2% fueron para pembrolizumab y quimioterapia respectivamente: dolor abdominal (4,6% vs. 1,4%), diarrea (2,6% vs. 6,3%) y pirexia (2,6% vs. 0%). Los EAG relacionados con pembrolizumab más frecuentes fueron la colitis (2%, en 3 pacientes), seguida de lesión renal aguda, colitis autoinmune, diarrea, hepatitis y pirexia (1,3%, 2 pacientes cada una). La colitis no se informó en el brazo de quimioterapia, y se notificó con mayor incidencia que en la población agrupada de seguridad (2% frente a 0,9% para colitis, 1,3% frente a 0% para colitis autoinmune).

Durante el ensayo se notificaron 6 (3,9%) muertes debidas a EA en el brazo de pembrolizumab (sepsis abdominal,

causa no especificada, diarrea, perforación duodenal, retraso del crecimiento y parálisis pseudobulbar) y 7 (4,9%) en el brazo de quimioterapia (diseción aórtica, broncoaspiración, paro cardíaco, colangitis, perforación intestinal, embolia pulmonar y hemorragia digestiva alta). Ninguna de las muertes fue atribuida por el investigador a EA relacionados con pembrolizumab, mientras que una de las muertes en el brazo de quimioterapia fue relacionada con la toxicidad de la misma. Tras el cruce de pacientes (del brazo de quimioterapia al brazo de pembrolizumab), se notificaron 3 muertes adicionales por EA durante el tratamiento con pembrolizumab (carcinoma pulmonar recurrente, embolia pulmonar, e insuficiencia respiratoria), si bien, ninguna fue considerada por el investigador como relacionada con el tratamiento del estudio.

Los EA de especial interés (EAEI) para pembrolizumab son los EA inmunorrelacionados y las reacciones a la perfusión. La frecuencia y severidad de los EAEI fue mayor en el brazo de pembrolizumab respecto al de quimioterapia, EAEI del 30,7% vs. 12,6%; EAEI relacionados con el tratamiento del 27,5% vs. 10,5%, EAEI de grado 3-5 relacionados con el tratamiento del 7,8% vs. 2,1, y EAEI graves relacionados con el tratamiento del 9,2% vs. 0,7%, respectivamente. También las suspensiones del tratamiento por EAEI relacionados con el tratamiento fueron más altas con pembrolizumab que con quimioterapia (6,5% vs. 0%), así como las suspensiones del tratamiento por EAEI graves relacionados con el mismo (3,9% vs. 0%). La mayoría de los EAEI fueron de grado 1-2 y no se notificaron muertes por EAEI relacionadas con el tratamiento en ninguno de los brazos del estudio. Los EAEI más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron para pembrolizumab vs. quimioterapia: hipotiroidismo (12,4% vs. 2,1%), colitis (6,5% vs. 0%), hipertiroidismo (3,9% vs. 0%), neumonitis (3,9% vs. 0,7%), insuficiencia suprarrenal (2,6% vs. 0%), hepatitis (2,6% vs. 0%) y reacciones a la perfusión (2% vs. 7,7%).

No se observaron criterios de lesión hepática inducida por fármacos en ninguno de los participantes en el estudio. La única prueba de laboratorio que fue $\geq 10\%$ más alta en el grupo de pembrolizumab en relación con el grupo de quimioterapia fue el aumento de bilirrubina en sangre.

El 13,7% de los pacientes del brazo de pembrolizumab y el 11,9% del brazo de quimioterapia, suspendieron el tratamiento por EA (7,8% vs 9,1% por EAG), y un 9,8% y 5,6%, respectivamente, estuvieron relacionados con el tratamiento del estudio. Los EA que llevaron a suspender pembrolizumab fueron: colitis autoinmune, colitis, hepatitis, aumento de ALT (2 pacientes cada uno), hepatitis autoinmune, hepatitis inmunomediada, aumento de aspartato aminotransferasa (AST), hipofisitis, insuficiencia renal aguda, neumonitis y psoriasis (1 paciente cada uno).

En general, no se observaron diferencias importantes en el análisis de seguridad por subgrupos. Aunque hubo una incidencia más alta de EA y EAG de grado 3-5 con pembrolizumab en el grupo de edad ≥ 65 años en comparación con el grupo < 65 años, los datos fueron similares a los del brazo de quimioterapia.

En cuanto al perfil de seguridad en los pacientes que cruzaron del brazo de quimioterapia al de pembrolizumab

(56 pacientes), hubo al menos un EA en el 94,6% de los pacientes, después de iniciar el tratamiento con pembrolizumab. Las frecuencias de EA, EA de grado 3-5 y EAG relacionados con pembrolizumab fueron similares a las del brazo de pembrolizumab. Tampoco se identificaron nuevos problemas de seguridad en estos pacientes.

Los EA en los que la diferencia fue $\geq 10\%$ cuando se comparó el perfil de seguridad de pembrolizumab del estudio KEYNOTE-177 con el de la población agrupada de seguridad de los estudios de pembrolizumab en monoterapia, fueron: diarrea (44,4% vs. 20,3%), dolor abdominal (24,2% vs. 8,1%) y náuseas (30,7% vs. 20,4%), respectivamente. La frecuencia de EAEI fue mayor para los pacientes tratados con pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-177 (30,7% vs. 12,6%) y hubo una mayor frecuencia de suspensiones del tratamiento por EA gastrointestinales y hepáticos.

Aunque la colitis es un EAEI conocido para pembrolizumab, se observó una mayor frecuencia en el estudio KEYNOTE-177 en comparación con el de la población de seguridad agrupada (6,5% vs. 2%), siendo principalmente EAEI de grado 3-4.

El perfil de seguridad de pembrolizumab fue en general, consistente con el previo conocido, diferente y mejor tolerado que el de la quimioterapia.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en el estudio KEYNOTE-177, si bien, se observó una tendencia hacia una mayor toxicidad gastrointestinal, especialmente diarrea y dolor abdominal y mayor incidencia de colitis inmunomediada, así como mayor tasa de suspensión del tratamiento con pembrolizumab, respecto al perfil de seguridad ya conocido. La mayoría de los EA con pembrolizumab ocurren al inicio del tratamiento.

DISCUSIÓN

El tratamiento óptimo del CCR estadio IV (metastásico) depende de varios factores como la localización del tumor primario, la localización de las metástasis, la afectación visceral, el volumen de enfermedad, su presentación clínica, el estado mutacional de RAS y BRAF, la terapia que ha recibido el paciente en estadios previos y factores propios del paciente como la edad, la comorbilidad y el estado general (22). La resección quirúrgica completa de las metástasis es la única aproximación terapéutica potencialmente curativa que ofrece beneficios en supervivencia a largo plazo a los pacientes con CCRm, pero sólo un 10-25% de los pacientes con metástasis hepáticas son candidatos a resección hepática (22, 30).

El tratamiento del CCRm de reciente diagnóstico con regímenes de quimioterapia basados en 5-FU, como FOLFOX o FOLFIRI solos o en combinación con terapias que bloquean la señalización del EGFR o de VEGF, o con regímenes con capecitabina en lugar de 5-FU (XELOX o CAPOX), permite obtener unas tasas de respuesta (TR) de entre el 22% y el 72% y un aumento de la supervivencia de los pacientes de 12 a 30 meses (8, 31, 32). Considerando que hay pacientes que no llegan a recibir una segunda línea

de tratamiento, la selección de la primera línea en CCRm es especialmente importante.

La hipótesis subyacente al posible beneficio de los anticuerpos anti PD-1/PD-L1 en el CCRm MSI-H/dMMR se basa en la alta carga de mutación somática y una carga de neoantígenos específicos del tumor mediada por MSI y defectos en la MMR, que pueden ser reconocidos por el sistema inmunológico del paciente (34). En este subconjunto de pacientes con cáncer MSI-H/dMMR se ha observado un gran número de linfocitos T citotóxicos CD8 positivos activados y un entorno rico en citocinas, asociado con expresión de PD-1 y PD-L1 y otros puntos de control (por ejemplo, CTLA-4). Como resultado, el fenotipo MSI-H/dMMR podría responder al bloqueo del punto de control inmunológico con terapia anti-PD-1. Los tumores MSI-H y dMMR contienen anomalías que afectan a la reparación adecuada del ADN dentro de la célula. La frecuencia del MSI-H varía según el tipo y las etapas del tumor y, aproximadamente, el 4% de los pacientes con CCRm tienen tumores MSI-H o dMMR. Los pacientes con cáncer colorrectal no diseminado con alteraciones en el sistema de reparación del ADN presentan tasas más bajas de recurrencia del tumor, un periodo de tiempo más largo hasta la recurrencia y mejores tasas de supervivencia, en comparación con los cánceres colorrectales no metastásicos sin el déficit (22). Por el contrario, los tumores MSI-H-dMMR responden peor a la quimioterapia convencional (34-36). Los primeros ensayos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y otros tipos de tumores, mostraron que los pacientes con dMMR respondían mejor a la inmunoterapia, en particular los inhibidores de puntos de control inmunológico, que los que no tienen dMMR, sin embargo, no todos los pacientes con tumores MSI-H responden a la inmunoterapia (37).

El ensayo fase 2 KEYNOTE-164, evaluó la efectividad de pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) en términos de respuesta por criterios RECIST v1.1 (revisión central) en pacientes con cáncer colorrectal con MSI que habían recibido dos o más líneas de tratamiento previo (cohorte A) y en pacientes que habían recibido una o más líneas previas (cohorte B). En este estudio se observó una tasa de respuesta del 33%, la SLP media fue de 2,3 meses en la cohorte A y de 4,1 meses en la cohorte B, con una SG media de 31,4 meses en la cohorte A y todavía no alcanzada en la cohorte B (38). También se han publicado los resultados de la rama de tratamiento de la combinación de nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg en pacientes con CCRm con MSI (estudio fase 2 Checkmate 142) (39). En este estudio se incluyeron pacientes que habían progresado o eran intolerantes a una o más líneas de tratamiento, aunque también eran elegibles pacientes que rechazaban la quimioterapia. El 76% de los pacientes incluidos habían recibido dos o más líneas de tratamiento. La tasa de respuesta (TR) observada, objetivo primario del estudio, fue del 54,6%, con un 83% de respuestas prolongadas (igual o superior a 6 meses) (39). En ambos estudios el perfil de toxicidad fue el esperado (38, 39).

Pembrolizumab es la primera inmunoterapia autorizada en Europa en pacientes con CCRm con MSI-H/dMMR en base a los resultados del ensayo KEYNOTE-177 (en seguimiento para el objetivo de SG) (17). El diseño del

estudio KEYNOTE-177 se considera aceptable. Aunque se trata de un estudio abierto, hay marcadas diferencias entre los brazos de tratamiento (diferente perfil de toxicidad y de administración), por lo que la evaluación de la respuesta por revisión centralizada independiente y enmascarada es adecuada en este contexto. Los criterios de inclusión/exclusión, globalmente, se consideran apropiados para definir la población diana, aunque se excluyen pacientes con ECOG 2/3 que pueden suponer un 30% de los pacientes con CCRm y en el CCR MSI-H/dMMR, esta proporción parece ser aún mayor (40). La inclusión de los pacientes en el estudio se basó en las pruebas MSI/MMR determinadas localmente por PCR o IHQ (mayoritariamente por IHQ), que se consideran aceptables, teniendo en cuenta que las pruebas ya están recomendadas por las guías internacionales (ESMO, NCCN, ASCO) (8, 32, 41) en pacientes con CCR. La determinación de MSI es un potente marcador predictivo de respuesta a la inmunoterapia en CCRm (22).

El comparador del estudio KEYNOTE-177 se considera apropiado. Los pacientes del grupo control recibieron una de las opciones de quimioterapia combinada que actualmente se utilizan en la práctica clínica en primera línea en CCRm, no habiendo, en términos generales, un régimen superior a otro. No obstante, hubiera sido deseable que el brazo control hubiera tenido 2 o 4 ramas en lugar de 6, para reducir la heterogeneidad. Se debe tener en cuenta que se permitió el cruce de pacientes del brazo control con quimioterapia al brazo de pembrolizumab en caso de progresión de la enfermedad. Al tratarse de un estudio abierto podría restar validez a la SG, pero la existencia de un comité independiente de evaluación ciego que evaluó a todos los pacientes de forma paralela contribuye a minimizar este sesgo.

Se permitió a los pacientes someterse a la resección del tumor primario o de las metástasis con intención curativa, si se consideraba indicado, después de responder al tratamiento (13 pacientes se sometieron a cirugía curativa en el grupo quimioterapia, y 14 pacientes en el grupo de pembrolizumab). La posibilidad de ser tratado con intención curativa después de la respuesta inducida por el tratamiento sistémico se considera clínicamente relevante ya que esto puede resultar en una supervivencia a largo plazo. Pero, a pesar de una mayor TRO y una respuesta aparentemente más prolongada en el brazo de pembrolizumab, la tasa de cirugía curativa realizada en estos pacientes no pareció aumentar respecto a los tratados con quimioterapia.

En el 8,5% vs. 11% de los pacientes del brazo de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente, se produjeron desviaciones del protocolo del estudio KEYNOTE-177, si bien, sólo en dos pacientes fueron clínicamente importantes (uno por no presentar MSI-Hy otro no tenía una enfermedad medible al inicio del estudio). Once pacientes del brazo de quimioterapia se retiraron del estudio antes de iniciar el tratamiento, si bien el análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar.

Las características basales estaban mayormente equilibradas entre los dos brazos de tratamiento, con la excepción (diferencias \geq 5% entre los brazos) de: sexo

(hombre 46,4% vs. 53,2%), ECOG (ECOG 0 49% vs. 54,5%), metástasis hepáticas o pulmonares (56,2% vs. 47,4%), estado de mutación (mutaciones KRAS/NRAS 21,6% vs. 24% y BRAF V600E 22,2% vs. 26%). En un 30% el estado mutacional era desconocido, si bien, no fue obligatoria su determinación. Hubo mayor proporción de pacientes con alta carga tumoral en el grupo de pembrolizumab. No se dispone de datos que permitan la evaluación de la expresión de PD-L1 ni de la carga mutacional tumoral (TMB, por sus siglas en inglés, Tumor Mutational Burden). En este estudio no se utilizaron factores de estratificación en la aleatorización. Los resultados del análisis multivariante por regresión de Cox ajustado fueron similares a los resultados globales del estudio (SLP HR = 0,60, SG HR = 0,77).

En el segundo análisis intermedio (análisis final de SLP y provisional de SG), después de una mediana de seguimiento de 32,4 meses (rango 24,0 a 48,3 meses), pembrolizumab fue superior a la quimioterapia en la variable coprimaria SLP según criterios RECIST 1.1 por RCIE (mediana, 16,5 frente a 8,2 meses; HR 0,60; IC 95%: 0,45-0,80; p = 0,0002), estadísticamente significativa. Las tasas de SLP a 12 y 24 meses fueron 55,3% y 48,3% con pembrolizumab frente a 37,3% y 18,6% con quimioterapia. Sin embargo, los resultados de SG (variable coprimaria), no fueron estadísticamente significativos (mediana de SG no alcanzada en el brazo de pembrolizumab frente a 34,8 meses en el brazo de quimioterapia, HR 0,77; IC 95%: 0,54-1,09, p = 0,0694). Los resultados en SG obtenidos con quimioterapia en este ensayo son sustancialmente mejores de los reflejados en otros ensayos publicados (alrededor de 24 meses). El alto porcentaje de cruzamiento de pacientes desde el brazo de quimioterapia a terapias anti-PD-L1 (59%) podría ser una explicación para ello. La TRO evaluada por criterios RECIST 1.1 (variable secundaria) fue favorable al brazo de pembrolizumab aunque no alcanzó la significación estadística (43,8% pembrolizumab vs. 33,1% quimioterapia), con una tasa de RC del 11,1% frente al 3,9%, respectivamente. La respuesta radiológica fue consistente con los resultados de estudios previos de tumores MSI-H/dMMR que mostraron tasas de RC más altas con pembrolizumab u otros inhibidores de puntos de control inmunológico que con quimioterapia. Por el contrario, hubo mayor proporción de pacientes en el brazo de pembrolizumab respecto al de quimioterapia que tuvieron progresión de la enfermedad como mejor respuesta (29,4% frente a 12,3%). Los resultados de las variables exploratorias fueron favorables al brazo de pembrolizumab, con respuestas más duraderas en el brazo de pembrolizumab vs. quimioterapia (mediana de DR no alcanzada en el brazo de pembrolizumab frente a 10,6 meses en brazo de quimioterapia, con un 85,1% vs. 43,8% de pacientes con DR \geq 12 meses, respectivamente) y en la SLP2 (HR 0,63; IC 95%: 0,45-0,88), por lo que no se espera que pembrolizumab se asocie con un efecto perjudicial con respecto a las terapias posteriores. No se observó un deterioro significativo en el estado de salud con pembrolizumab, con una tendencia hacia la mejora en la calidad de vida y mejor puntuación en las escalas de funcionalidad y síntomas de los cuestionarios en el brazo de pembrolizumab en comparación con quimioterapia. En general, los resultados informados por los pacientes (PRO) apoyan el beneficio de pembrolizumab sobre los regímenes

de poliquimioterapia en el estudio KEYNOTE-177 en términos de eficacia y seguridad, sin embargo, el diseño abierto del estudio y la falta de control por multiplicidad no permiten establecer la superioridad y los resultados deben tenerse en cuenta en este contexto.

Resaltar que en el estudio KEYNOTE-177 (17) las curvas de Kaplan-Meier se cruzan, habiendo una mayor tasa de riesgo en el brazo de pembrolizumab en comparación con el brazo de quimioterapia en los 4 primeros meses de tratamiento, pero no es posible definir una o más características como factores de riesgo de muerte temprana con pembrolizumab. El beneficio de pembrolizumab en supervivencia respecto a la quimioterapia, se manifiesta a largo plazo. Los análisis de sensibilidad de supervivencia fueron consistentes con los resultados del IA2.

En cuanto al análisis por subgrupos, para SLP, los resultados no son consistentes en los pacientes con ECOG 1, en pacientes con metástasis hepáticas o pulmonares ni en pacientes que presentan mutaciones en KRAS o NRAS. Esto sería compatible con una acción más rápida de la quimioterapia en pacientes con tumores más agresivos, o con la interferencia debida a las mutaciones KRAS/NRAS; sin embargo, el análisis según carga mutacional no estaba preespecificado en el estudio y se desconocía en el 30% de los pacientes, por lo que estos resultados no se consideran probados. Por otra parte, estas observaciones no se mantienen en el análisis provisional de SG (considerada variable clave con inmunoterapia), con excepción del subgrupo con metástasis pulmonares. Hay que tener en cuenta que el análisis inmaduro de SG refleja fundamentalmente los eventos ocurridos en pacientes que presentan peor pronóstico.

Como ya se ha visto en otros tumores, los pacientes con enfermedad más avanzada con una alta carga tumoral no tienen tiempo suficiente para responder a la inmunoterapia, lo que parece confirmarse en el estudio KEYNOTE-177, en el que un 20% de pacientes con metástasis pulmonares fallecieron en los primeros 4 meses, lo que genera incertidumbre del beneficio de pembrolizumab respecto a quimioterapia en este subgrupo de pacientes, por ello, debería considerarse la quimioterapia como primera opción en estos pacientes, a menos que no proceda.

Pembrolizumab mejoró la SLP y SG respecto a la quimioterapia independientemente de haber recibido o no tratamiento neoadyuvante previo.

Se observó beneficio de pembrolizumab sobre quimioterapia en el pequeño grupo de pacientes con síndrome de Lynch (28 pacientes en el brazo de pembrolizumab y 36 en el de quimioterapia).

En cuanto al perfil de seguridad de pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-177 (17), se notificaron en un 79,7% EA relacionados con el tratamiento, 21,6% EA de grado 3-5 relacionados con el fármaco, 16,3% EAG relacionados con pembrolizumab, 30,7% EAEI y 9,8% EA relacionados con pembrolizumab que llevaron a suspender el tratamiento. Los EA relacionados con pembrolizumab observados con más frecuencia (> 10%) fueron diarrea (24,8%), fatiga (20,9%), prurito (13,7%), náuseas (12,1%), aumento de AST (11,1%), erupción cutánea (11,1%), artralgia (10,5%) e hipotiroidismo (10,5%), los EA de

grado 3-5 más frecuentes fueron aumento de ALT, colitis, diarrea y fatiga y los EAEI, hipotiroidismo (12,4%) y colitis (6,5%). Hubo un mayor número de pacientes que suspendieron el tratamiento por EA en el brazo de pembrolizumab que en el de quimioterapia (22 frente a 17), que podría estar relacionado con una exposición más prolongada a pembrolizumab. En comparación con el perfil de seguridad conocido de pembrolizumab, se observó mayor toxicidad gastrointestinal, en particular diarrea y dolor abdominal, así como una mayor incidencia de colitis autoinmune, lo cual puede ser relevante en el contexto de la enfermedad subyacente, ya que los síntomas clínicos de la colitis pueden malinterpretarse más fácilmente y, por tanto, permanecer sin tratar. La toxicidad de pembrolizumab es diferente de la toxicidad asociada a los regímenes de poliquimioterapia con los que se comparó. El perfil de seguridad de pembrolizumab en este estudio fue consistente con el previo y no se identificaron nuevas alertas de seguridad.

Respecto de la calidad de vida, se observó mejoría en cuanto al estado general global y en todas las valoraciones de funcionalidad y síntomas (excepto insomnio) en los pacientes tratados con pembrolizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia. En el cuestionario EQ-5D VAS, de la semana 18, la diferencia en la media de mínimos cuadrados entre pembrolizumab y el grupo de quimioterapia se puede considerar clínicamente importante; sin embargo, la diferencia desde el estado basal a la semana 18 entre ambos grupos no fue clínicamente significativa. En la variable del tiempo al deterioro, se observó una tendencia distinta en el grupo tratado con pembrolizumab respecto al de quimioterapia (que sí se asoció a deterioro de la QLQ-C30 en la semana 18). En cualquier caso, hay que tener en cuenta los sesgos derivados de la imposibilidad de cegar el estudio.

Un somero repaso de los esquemas de quimioterapia que se utilizan en el contexto del CCRm confirman los resultados obtenidos en el brazo de quimioterapia del estudio KEYNOTE-177. FOLFOX y FOLFIRI son regímenes de quimioterapia considerados equivalentes a partir de la evidencia obtenida del estudio GERCOR V308 (42) y otros estudios en los que no se han observado diferencias significativas en TR, SLP y SG, y tampoco en la toxicidad de grado ≥ 3 (22). Por otra parte, también se considera que capecitabina asociada a oxaliplatino es un régimen de tratamiento equivalente a 5-FU asociado a oxaliplatino, según cuatro ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, que evaluaron la no inferioridad de CAPOX en el tratamiento de primera línea del CCRm (22). Otros estudios han evaluado la eficacia de la combinación oxaliplatino + irinotecán + 5-FU (FOLFOXIRI) en comparación con la doble combinación de 5-FU e irinotecán FOLFIRI, y no se demostró mayor eficacia de la rama de tratamiento con la triple combinación en SG, SLP o TR pero con mayor toxicidad (SG de 21-23 meses vs. 16-20 meses y SLP de 9 vs. 7 meses), por lo que la combinación de FOLFOXIRI podría ser una alternativa de tratamiento en los pacientes con buen estado general (ECOG 0-1) y menores de 75 años, en los que la posibilidad de recibir tratamiento en segunda línea pueda estar comprometida (22).

Otros estudios han evaluado el impacto de la adición de bevacizumab a los esquemas de quimioterapia basados en 5-FU/LV en la SG de los pacientes con CCRm no tratados previamente, comparado con los resultados obtenidos sin bevacizumab. En un análisis combinado de los datos de tres ensayos clínicos, la adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en 5-FU/LV se asoció a una mediana de SG de 17,9 meses, mientras que en el grupo tratado con 5-FU/LV asociado o no a irinotecán, sin bevacizumab, la SG fue de 14,6 meses (43), concluyéndose posteriormente que el beneficio clínico de bevacizumab asociado a la combinación irinotecán + fluorouracilo + leucovorin era independiente del estado del gen KRAS, a diferencia de lo que se ha observado con los fármacos anti-EGFR (44).

Otro estudio que evaluaba la eficacia de tres regímenes basados en irinotecán con o sin bevacizumab en primera línea del CCRm, demostró que mFOLFIRI asociado o no a bevacizumab era superior a los comparadores sin bevacizumab en términos de eficacia y seguridad (45). Estos mismos resultados se han obtenido con otras combinaciones de quimioterapia con bevacizumab (22) objetivándose una SG y una SLP más altas en la población RAS/BRAF no mutado, independientemente del tratamiento recibido, aunque con una tendencia no significativa a favor de la rama con bevacizumab.

Hay datos contradictorios sobre la efectividad de cetuximab asociado a FOLFOX y FOLFIRI como tratamiento de primera línea en el CCRm, comparado con los esquemas de quimioterapia sola (22). En los estudios de combinación con oxaliplatino, en la población KRAS o RAS mutado, se observaba un efecto deletéreo con el tratamiento con cetuximab, por lo que los pacientes con tumores mutados no deben recibir tratamiento de combinación basado en oxaliplatino + cetuximab (22).

La eficacia de panitumumab en el tratamiento de primera línea del CCRm se ha evaluado en los estudios PRIME y PACCE (22). En el estudio PRIME se comparó la asociación de panitumumab con FOLFOX4 vs FOLFOX4 mostrando un beneficio significativo en la SLP de los pacientes KRAS exón 2 no mutado, sin apreciar diferencias en la TR ni en la SG (47). Los pacientes RAS WT y BRAF WT tratados con panitumumab FOLFOX consiguieron sólo una mejora de 1,6 meses en SLP y de 7,4 meses en SG. El estudio fase 3 PACCE (47) evaluó el tratamiento con bevacizumab y quimioterapia (oxaliplatino o irinotecán) con o sin panitumumab como primera línea del cáncer colorrectal metastásico. El estudio se detuvo prematuramente porque los datos del análisis intermedio demostraron peores resultados con la combinación de panitumumab, con un incremento significativo de la toxicidad.

Hay 3 estudios en los que se llevan a cabo comparaciones directas entre anticuerpos anti-EGFR y anti-VEGF (antiangiogénico), añadidos a quimioterapia, en pacientes con CCRm (26, 48, 49). El estudio clínico fase 3 CALGB/SWOG 80405, compara en primera línea de tratamiento FOLFOX6m o FOLFIRI, asociados a cetuximab, bevacizumab o ambos fármacos (esta última rama de tratamiento se cerró durante el reclutamiento fruto de los resultados negativos de los estudios de combinación). La población KRAS exón 2 no mutado no

demostró diferencias significativas entre ambas ramas de tratamiento en SG (objetivo primario); el posterior análisis no planificado en la población RAS no mutado tampoco demostró diferencias (HR = 0,88, IC 95% 0,86-1,24). En el estudio fase 3 FIRE-3, los pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS exón 2 no mutado fueron aleatorizados a recibir FOLFIRI + bevacizumab o FOLFIRI + cetuximab. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en TRO (objetivo primario del estudio) entre los dos brazos (58% en el grupo tratado con bevacizumab vs 62% en el grupo tratado con cetuximab), con una odds ratio de 1,18 (IC 95% 0,85 – 1,64), pero sí se observaron diferencias en SG a favor de cetuximab (28,7 meses versus 25 meses, HR = 0,77, IC 95% 0,62 – 0,96). El estudio fase 2 PEAK (49) comparó panitumumab y bevacizumab. Aunque no demostró diferencias en el objetivo primario (SLP), se observó beneficio de panitumumab en la población RAS nativo con una HR de 0,63, (IC 95%: 0,39-0,96). Respecto a otros objetivos secundarios, también se observó un beneficio a favor de panitumumab en SG (34,2 meses versus 24,3 en la población KRAS exón 2 no mutado y 41,3 meses versus 28,9 meses en la población RAS no mutado). Teniendo en cuenta los resultados no consistentes entre los tres estudios, no se pueden obtener conclusiones robustas respecto a si el uso de un anti-EGFR en primera línea en pacientes RAS no mutado es superior al uso de un anti-VEGF. Actualmente se están desarrollando estudios aleatorizados fase 3 que evalúan la combinación de quimioterapia de primera línea con diversos inhibidores de los puntos de control inmunitario (anti PD-L1, anti CTLA-4) en el CCRm MSI-H/dMMR y también en fases más precoces de la enfermedad en el contexto de adyuvancia y neoadyuvancia.

A pesar de que existe evidencia de que los tumores MSI-H/dMMR responden peor a la quimioterapia convencional, los datos existentes son poco concluyentes por lo que, hasta ahora, la quimioterapia ha sido el tratamiento de elección en estos pacientes (34-36). En consecuencia, el comparador del estudio pivotal con pembrolizumab ha sido el tratamiento estándar.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable (50). En este caso, para comparar pembrolizumab con el tratamiento estándar, se aplicaría el formulario para neoplasias con SLP > 6 meses en la rama control, con HR < 0,65 y aumento de SLP > 3 meses, junto con mejora en la calidad de vida; incluso cuando no se considera clara la ganancia en calidad de vida al ser un estudio abierto, las curvas de SLP muestran ganancia > 10% (pembrolizumab en la indicación evaluada presenta una ganancia del 40%) a 1 y 2 años por lo que cumple un segundo criterio para que la clasificación en la escala ESMO-MCBS sea “4” incluso sin ganancia en calidad de vida. Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico. La estimación obtenida en este caso se considera ajustada a la evaluación del fármaco.

CONCLUSIÓN

Pembrolizumab en monoterapia ha mostrado ser superior a los esquemas de quimioterapia más frecuentemente utilizados en la práctica clínica (mFOLFOX6 o FOLFIRI solos o en combinación con bevacizumab o cetuximab) en el tratamiento de pacientes con CCRm (estadio IV) con MSI-H/dMMR en el ensayo clínico pivotal KEYNOTE-177, con una mejora de 8,3 meses en la SLP (variable coprimaria) según criterios RECIST 1.1 por RCIE (mediana SLP 16,5 vs. 8,2 meses; HR 0,60; IC 95%: 0,45-0,80; $p = 0,0002$), estadísticamente significativa.

Los resultados de SG (variable coprimaria) son aún inmaduros y no estadísticamente significativos (mediana de SG no alcanzada en el brazo de pembrolizumab frente a 34,8 meses en el brazo de quimioterapia, HR 0,77; IC 95%: 0,54-1,09, $p = 0,0694$), pero, aún con datos más maduros será difícil estimar la magnitud del efecto.

Pembrolizumab presenta un perfil de toxicidad diferente a los regímenes de poli-quimioterapia con los que se ha comparado en el ensayo y un perfil de seguridad diferente al de otras indicaciones de pembrolizumab, con mayor toxicidad gastrointestinal, especialmente diarrea y dolor abdominal y mayor incidencia de colitis autoinmune, lo cual puede ser relevante en el contexto de la enfermedad subyacente. Las reacciones adversas más frecuentes con pembrolizumab son diarrea, fatiga, prurito, náuseas, aumento de AST, erupción cutánea, artralgia e hipotiroidismo. Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, la mayoría de las cuales, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab. No se han identificado nuevos problemas de seguridad en pacientes con CCRm a partir de los datos presentados. Pembrolizumab en comparación con quimioterapia muestra resultados compatibles con el beneficio en calidad de vida, aunque estos resultados carecen de una fiabilidad suficiente, tratándose de un estudio que no pudo ser cegado.

Los resultados de eficacia del estudio pivotal muestran un beneficio de pembrolizumab en monoterapia en el tratamiento del CCRm con MSI-H/dMMR en primera línea en una de las covariables principales (SLP) frente a la quimioterapia estándar. En conjunto, el beneficio clínico frente a la quimioterapia estándar se considera relevante. Teniendo en cuenta la ventaja en eficacia, aunque aún pendiente del análisis final de SG, así como la mayor tolerabilidad del tratamiento con pembrolizumab, este sería preferente en estos pacientes, con excepción de aquellos con enfermedad de curso rápido y agresivo, en los que existe incertidumbre del beneficio de pembrolizumab frente a otros planteamientos. El análisis conjunto del estado general y de las comorbilidades del paciente, las características biológicas del tumor y el objetivo de tratamiento es imprescindible para establecer la estrategia terapéutica inicial más adecuada en cada caso.

Se desconoce el efecto de pembrolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas y en aquellos con estado

funcional ECOG ≥ 2 y se dispone de datos limitados en pacientes ≥ 75 años.

El tratamiento con pembrolizumab se mantendrá hasta progresión radiológica confirmada, progresión clínica o toxicidad inaceptable (lo que suceda antes), o hasta un máximo de 35 ciclos (duración máxima de tratamiento estudiada en los ensayos clínicos). En caso de alcanzar respuesta completa, se puede considerar parar la administración de pembrolizumab antes de la finalización de los 35 ciclos. En la práctica clínica pueden presentarse casos en los que, habiendo existido respuesta, el paciente progresa una vez terminados los 35 ciclos de tratamiento o bien casos en los que el tratamiento se haya interrumpido por alcanzar respuesta completa. Sin embargo, y hasta disponer de más información, parece razonable considerar de manera individualizada la reintroducción del medicamento en estas situaciones y el tratamiento más allá de 35 ciclos.

Se debe determinar el estado tumoral MSI-H/dMMR mediante una prueba validada.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de **KEYTRUDA**[®] (pembrolizumab) en monoterapia para el tratamiento de primera línea en adultos, del cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR, por sus siglas en inglés).*

GLOSARIO

CCR: cáncer colorrectal.

CCRm: cáncer colorrectal metastásico.

EGFR (epidermal growth factor receptor; por sus siglas en inglés): receptor del factor de crecimiento epidérmico.

FOLFIRI: Irinotecán (180 mg/m²) en infusión de dos horas el día 1; leucovorin (ác. folínico) (400 mg/m²) en infusión de dos horas el día 1; seguidos por un bolo IV de 5-FU (400 mg/m²) como dosis de ataque el día 1; luego, 5-FU (1.200 mg/m²) mediante bomba ambulatoria administrada durante 2 días, cada dos semanas.

mFOLFOX6: Oxaliplatino (85 mg/m²) en infusión de dos horas el primer día; leucovorin (ác. folínico) (400 mg/m²) en infusión de dos horas los días 1 y 2; seguidos por un bolo IV de 5-FU (400 mg/m²) como dosis de ataque; luego, 5-FU (1.200 mg/m²) mediante bomba ambulatoria administrada durante 2 días los días 1 y 2, cada dos semanas.

KRAS (Kirstenrat sarcoma 2 viral oncogene homologue; por sus siglas en inglés): oncogen implicado en la oncogénesis, supervivencia celular y angiogénesis.

NRAS: Neuroblastomarat sarcoma.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

VEGF: (Vascular Endothelial Growth Factor; por sus siglas en inglés) factor de crecimiento endotelial vascular.

VEGFR: (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor; por sus siglas en inglés). Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

XELOX, CAPOX: Capecitabina oral (1.000 mg/m²) dos veces por día por 14 días, más oxaliplatino (130 mg/ m²) el día 1 cada tres semanas.

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, Clósent-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. Hollecsek 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 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf. (Acceso enero 2020).
6. Globocan 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. (Acceso abril 2018).
7. Schmoll 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. Familial 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. Epub 2012/01/21.
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. Epub 2014/01/05.
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. (Acceso enero 2021).
18. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwaraya Y, Nakanishi K, et al. Objective criteria for crohn-like lymphoid reaction in colorectal cancer. *Am J Clin Pathol.* 2013;139(4):434- 41. Epub 2013/03/26.
19. Le et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
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>. (Acceso Enero 2021)
23. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med.* 2018;40(3):232-238.
24. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label,

- phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
25. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumor dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1426-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30269-8.
 26. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined with Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients with KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317(23):2392-401. DOI: 10.1001/jama.2017.7105.
 27. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, 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. *J Clin Cancer Res.* 2014;20(20):5322-30.
 28. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf. (Acceso enero 2021).
 29. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability–high advanced colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020; **383**: 2207–2218.
 30. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):2038-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.349>.
 31. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2018;29:44-70.
 32. 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.
 33. Gelsomino F et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Canc Treat Rev* 2016;51:19-26.
 34. Innocenti F, Ou F-S, 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Olivera AF et al. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2019;9:396.
 38. 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;38(1):11-9.
 39. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):773-9.
 40. Aasebø KØ, Dragomir A, Sundström M, Mezheyeuski A, Edqvist PH, Eide GE, Ponten F, Pfeiffer P, Glimelius B, Sorbye H. Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Med.* 2019 Jul;8(7):3623-3635. doi: 10.1002/cam4.2205. Epub 2019 May 9. PMID: 31070306; PMCID: PMC6601706.
 41. Balamana J et al. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013;24 (Supplement 6): vi73–vi80.
 42. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
 43. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3706-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.232>.
 44. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The Clinical Benefit of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Is Independent of K-ras Mutation Status: Analysis of a Phase III Study of Bevacizumab with Chemotherapy in Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2009;14(1):22-8.
 45. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chien CRC, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408-17.
 46. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, 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;25(7):1346-55

47. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):672-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114685>.
48. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1065-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.
49. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: A randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal. *J Clin Oncol.* 2014;32(21):2240-7.
50. 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.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Digestivo, Renal y Próstata.

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

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