

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-156/V1/01092023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Nivolumab-Ipilimumab (Opdivo®-Yervoy®) en cáncer colorrectal metastásico (CRCm) con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina

Fecha de publicación: 01 de septiembre de 2023

## Introducción

En España, el cáncer colorrectal (CRC) es el segundo tipo de cáncer responsable de una mayor mortalidad anual (16.470; 14,6%), detrás del cáncer de pulmón. Esta mortalidad es ligeramente superior a la observada a nivel mundial (9,4%). Se estima que los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2021 serán los de colon y recto (43.581 nuevos casos).

Los cánceres más frecuentes diagnosticados en España en 2021 en hombres serán los de próstata (35.764 nuevos casos) y colorrectal (25.678). En varones, se estima que los cánceres colorrectales serán los responsables del 14,2% de las muertes por cáncer (9.640).

En mujeres, los más diagnosticados serán los de mama (33.375) y colorrectal (17.903). En mujeres, los tipos de cáncer responsables de una mayor mortalidad serán los cánceres colorrectales (6.830; 15,1%).

En las últimas décadas, el número absoluto de cánceres diagnosticados en España ha aumentado en gran parte en cánceres como el colorrectal, a causa del aumento de la detección precoz. Sin embargo, a causa de la pandemia de la COVID-19, los programas de cribado de cáncer se vieron afectados en mayor o menor grado por lo que, con toda probabilidad, el número de cánceres colorrectales y de mama finalmente diagnosticados en 2020 fue menor al esperado. Todavía no está claro cómo afectará todo esto al número de diagnósticos de cáncer del 2021. Así pues, las estimaciones de incidencia que se presentan deben entenderse como la incidencia que habría en 2021 si no hubiera habido factores que hubieran alterado o todavía alterarían las posibilidades diagnósticas del sistema sanitario<sup>1</sup>.

Por todo ello, el CRC supone un importante problema de salud con un impacto notable en los distintos niveles asistenciales del sistema sanitario español<sup>2</sup>.

Se trata de una enfermedad multifactorial en la que influyen factores genéticos y ambientales, entre los que destacan: alimentación, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, edad, antecedentes de pólipos colorrectales o de enfermedad inflamatoria intestinal y antecedentes familiares de CRC<sup>3</sup>. Entre el 70% y 80% de los CRC son esporádicos, mientras que los restantes presentan algún tipo de componente hereditario.

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

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 CRC en estadios más iniciales las desarrollarán durante el tratamiento<sup>4,5</sup>. La mutación de BRAF se encuentra en el 7-10% de los pacientes con CRC metastásico (CRCm) siendo mutuamente excluyente con las mutaciones de RAS. Ocurre con más frecuencia en tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI)<sup>6</sup>.

La supervivencia a 5 años de pacientes con CRCm es del 14,7% aproximadamente<sup>7</sup>, alcanzando medianas de supervivencia de 24-36 meses<sup>8</sup>.

Se han identificado diferentes patrones de carcinogénesis colorrectal, y hay descritas al menos tres vías principales, las cuales no pueden excluirse entre sí. Son las siguientes: 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, CpG island methylator phenotype). Alrededor del 85% de los cánceres colorrectales esporádicos se producen por la vía de la inestabilidad cromosómica<sup>9</sup>. La vía de MSI se observa en el 15-20% de los tumores esporádicos y en el CRC 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 de apareamientos erróneos)<sup>10,11</sup>. 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<sup>12,13</sup>. Alrededor del 80% de los CRC con inestabilidad se deben a la hipermetilación del MLH1, mientras que un 20% se asocia con mutaciones germinales de los genes MMR<sup>14</sup>.

El síndrome de Lynch es una enfermedad autosómica dominante, que presenta predisposición a CRC en edades tempranas, debido principalmente a mutaciones en los genes de reparación del ADN como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Estos pacientes muestran deficiencia en dichos genes dada por la presencia de MSI, el eslabón principal en este síndrome<sup>15</sup>.

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<sup>16</sup>. 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%)<sup>17</sup>.

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 CRC, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, tumores del tracto biliar y urinario, cáncer de ovario y de mama<sup>18</sup>.

Aproximadamente el 12-15% de todos los CRC y el 4-8% de los CRC metastásicos presentan inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos del ADN (dMMR)<sup>19,20</sup>.

La MSI puede diagnosticarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o, alternativamente, la inmunohistoquímica (IHC) puede identificar la deficiencia de MMR (dMMR). Muchas instituciones ahora abogan por la detección universal de tumores de CRC mediante PCR para MSI o IHC para dMMR para guiar las pruebas del síndrome de Lynch.

Además de la detección del síndrome de Lynch, la prueba de MMR es importante debido a sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. Varios estudios han demostrado que los CRC con MSI presentan diferentes características clínico-patológicas y pronóstico en comparación con los CRC con microsatélites estables (MSS). Por ejemplo, se ha observado que la respuesta a la quimioterapia convencional es menor en los tumores MSI. Más recientemente, se ha demostrado que los tumores MSI responden a la inhibición de los puntos de control inmunitarios, lo que proporciona una nueva estrategia terapéutica. Esto proporciona un fundamento para las pruebas de rutina para MSI o dMMR en CRC<sup>20</sup>.

El cáncer colorrectal con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos del ADN (dMMR) o con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) parece estar asociado a un pronóstico desfavorable después del tratamiento con quimioterapia convencional y presenta alta carga mutacional y de neoantígenos, con una densa infiltración linfocitaria tumoral, características asociadas con una respuesta favorable al bloqueo del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) en otros tipos de tumores<sup>21</sup>.

Los agentes activos en el tratamiento de primera y segunda línea del CRCm consisten en fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina), oxaliplatino e irinotecán. La quimioterapia en doble-

te o triplete a menudo se combina con un anticuerpo monoclonal que inhibe el VEGF (bevacizumab o ziv-aflibercept) o EGFR (cetuximab o panitumumab; solo indicado en tumores con RAS no mutado, según la expresión de biomarcadores y la localización del tumor primario)<sup>22</sup>.

La selección de la segunda línea y posteriores de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico depende de los esquemas empleados en la primera línea e incluye, generalmente, uno o más agentes que no han sido utilizados en la terapia inicial para el cáncer colorrectal metastásico (tabla 1). En general, se plantea en pacientes con buen estado clínico y funcional con el objetivo de prolongar la supervivencia preservando la calidad de vida<sup>23,24</sup>.

A pesar de las opciones de tratamiento más nuevas para el CRCm, el beneficio de la terapia sistémica más allá del tratamiento de segunda línea sigue siendo modesto y las respuestas son escasas<sup>22</sup>.

Según un estudio retrospectivo de la Association des Gastro- Entérologues Oncologues (AGEO) que incluyó pacientes consecutivos con CRCm con dMMR o MSI-H de 2007 a 2017, los pacientes con CRCm con dMMR/ MSI-H tienen una supervivencia libre de progresión (SLP) relativamente corta con quimioterapia de primera línea con o sin terapia dirigida [la mediana de SLP y supervivencia global (SG) con quimioterapia de primera línea fue de 6,0 y 26,3 meses, respectivamente]<sup>24</sup>. Se observó una SLP más prolongada (8,1 frente a 5,4 meses,  $p = 0,0405$ ) y SG (35,1 frente a 24,4 meses,  $p = 0,0747$ ) para la quimioterapia basada en irinotecán en comparación con la quimioterapia basada en oxaliplatino. Los análisis retrospectivos de varios estudios de CRC también sugieren malos resultados en pacientes con CRCm con dMMR o MSI-H cuando se tratan con quimioterapia<sup>22</sup>.

Para la quimioterapia de segunda línea, en el estudio AGEO se mostró una mediana de SLP y SG de 4,4 y 21,6 meses en los pacientes con MSI-H. La eficacia disminuyó aún más a medida que los pacientes progresaban a la terapia convencional de tercera línea con medianas de SLP y SG de 3,6 meses y 13,7 meses, respectivamente. Los resultados de la tasa de respuesta objetiva (TRO) no estaban disponibles en los pacientes más allá de primera línea en este estudio<sup>25</sup>.

En resumen, hay una serie de opciones de quimioterapia convencional y terapia dirigida en la Unión Europea para pacientes con CRCm con dMMR o MSI-H en 1L, pero también se asocian con una alta frecuencia y gravedad de eventos adversos. En pacientes con CRCm con dMMR o MSI-H tratados previamente con quimioterapia combinada basada en fluoropirimidinas, las opciones terapéuticas son menos efectivas y pueden estar limitadas por la terapia previa recibida y/o el estatus mutacional<sup>22</sup>.

El beneficio del tratamiento actual con quimioterapia convencional con o sin biológicos para el CRCm con dMMR o MSI-H no está completamente definido debido a los limitados datos disponibles para este pequeño subconjunto de pacientes, pero la evidencia reciente

sugiere tanto un peor pronóstico como una respuesta baja a la quimioterapia citotóxica en este caso. A pesar de las numerosas opciones de tratamiento para el CRCm, el beneficio de estas terapias después del tratamiento en primera línea es modesto, la toxicidad es significativa y las respuestas radiográficas completas son raras, lo que resalta la necesidad médica no cubierta de encontrar terapias más efectivas en esta población<sup>22</sup>.

La inmunoterapia con pembrolizumab (26) o con nivolumab ± ipilimumab<sup>27,28</sup>, podría ser una opción para los pacientes con CRCm con dMMR o MSI-H. Actualmente, pembrolizumab está autorizado en Europa para el tratamiento en primera línea de estos pacientes<sup>29</sup>.

Las recomendaciones de la SEOM en relación a la duración del tratamiento de primera línea de CRCm, que históricamente se administraba hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o deseo del paciente; actualmente está sujeta a las circunstancias personales del paciente, toxicidad acumulada de los tratamientos y agresividad de la enfermedad.

La terapia después de la primera progresión dependerá de los tratamientos previos, el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), la función de órganos adecuada, y el estado de RAS/BRAF y MSS<sup>30</sup>.

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estas pacientes<sup>31</sup>.

## **Nivolumab-Ipilimumab (Opvido® -Yervoy®)**

Nivolumab en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CRCm) con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina (fue autorizado en junio de 2021 en Europa).

Además, nivolumab, en combinación con ipilimumab, también está aprobado para melanoma, mesotelioma pleural maligno (MPM), carcinoma de células renales (CCR) y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

Únicamente será objeto de este informe la indicación para cáncer colorrectal.

La dosis recomendada es 3 mg/kg de nivolumab en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas para las 4 primeras dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra por vía intravenosa nivolumab en monoterapia, 240 mg cada 2 semanas. Para 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.

En cuanto a la duración del tratamiento, se recomienda hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Nivolumab se presenta como un concentrado de 10 mg/ ml para solución para perfusión. Está disponible en envases que contienen 1 vial de 4 ml o 1 vial de 10 ml<sup>32</sup>.

Ipilimumab se presenta como un concentrado de 5 mg/ ml para solución para perfusión. Está disponible en envases que contienen 1 vial de 10 o 1 vial de 40 ml.<sup>33</sup>

El uso de corticoides sistémicos y otros inmunosupresores debe evitarse antes de iniciar el tratamiento, por su potencial interacción farmacodinámica. Sin embargo, se podrán usar después de iniciar el tratamiento para tratar eventos adversos relacionados con la medicación ya que resultados preliminares parecen mostrar que la inmunosupresión sistémica después de comenzar el tratamiento no parece alterar la eficacia de nivolumab e ipilimumab<sup>32,33</sup>.

## Farmacología<sup>32,33</sup>

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos 1 y 2 de muerte programada (PD-L1) (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.

El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA 4) es un regulador clave de la actividad de los linfocitos T. Ipilimumab es un inhibidor del punto de control inmunológico 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 a las células T 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 e ipilimumab tienen mecanismos de acción distintos, pero complementarios, que pueden mejorar la capacidad de respuesta a la combinación independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor inicial<sup>34</sup>.

## Eficacia<sup>22,32,33</sup>

La eficacia de nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg para el tratamiento de CRCm con dMMR o MSI-H se evaluó en la cohorte 2 del estudio Checkmate 142 (CA209142; estudio que constaba de 6 cohortes), de fase 2, multicéntrico, abierto, de un solo brazo. Actualmente el ensayo sigue activo: se inició el 07 de marzo de 2014 y la fecha prevista de fin es el 06 de julio de 2022. Incluyó pacientes de 8 países, entre los que se encuentra España con 3 centros participantes.

Los principales criterios de inclusión del ensayo fueron: edad  $\geq 18$  años, cáncer colorrectal confirmado localmente, cáncer colorrectal recurrente o metastásico, expresión de inestabilidad de microsatélites o con sistema de reparación de microsatélites erróneos (estatus MSI-H o dMMR) identificado por un laboratorio acreditado según regulaciones locales y enfermedad medible según criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), con un estado funcional según la escala ECOG de 0 o 1, con radioterapia paliativa previa completada al menos 2 semanas antes de la administración del fármaco del estudio.

En cuanto al criterio de inclusión relacionado con el tratamiento previo, los pacientes debían haber progresado durante o después de un régimen previo con quimioterapia (QT) basada en una fluoropirimidina y oxaliplatino o irinotecán, o bien haber presentado intolerancia al mismo. Los pacientes que hubieran recibido oxaliplatino como quimioterapia adyuvante debían haber progresado durante o dentro de los 6 meses posteriores a su finalización para que fuera considerado como una terapia previa.

Los pacientes fueron reclutados independientemente de su estatus de PD-L1 en el tumor.

Se excluyó a los pacientes con metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeníngea, con enfermedad autoinmune activa, con neoplasia maligna previa activa en los 3 años anteriores, con cualquier afección que requiriese tratamiento sistémico con corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores dentro de los 14 días anteriores a la administración del fármaco del estudio, pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 o cualquier fármaco dirigido a la coestimulación de células T o vías de puntos de control inmunes, infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C.

La variable principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) (respuesta completa más respuesta parcial) evaluada por el investigador.

Las variables secundarias fueron la TRO evaluada por revisores centrales independientes enmascarados (RCIE) y la tasa de control de la enfermedad (TCE). El análisis de la TRO incluyó la duración y el tiempo hasta la respuesta.

Las variables exploratorias incluyeron SLP y SG, además de datos de seguridad, anticuerpos generados por el organismo frente al fármaco (anti drugantibody en inglés – ADA) y resultados informados por los pacientes (PRO en inglés).

Un total de 119 pacientes fueron tratados en la Cohorte 2 con nivolumab 3 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en monoterapia (22). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico, hasta que el tratamiento no se tolerase, la muerte del paciente o retirada del consentimiento informado (28). Las evaluaciones del tumor de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1 se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas posteriormente.

Las características basales de los pacientes fueron las siguientes. La mediana de edad fue de 58 años (rango: 21-88) con 32%  $\geq$  65 años y 9%  $\geq$  75 años, el 59% fueron hombres y el 92% de raza blanca. El estado funcional basal ECOG fue 0 (45%) o 1 (55%), el 24% de los pacientes tenían mutaciones BRAF, el 37% tenían mutaciones KRAS, y en el 13% eran desconocidas. De los 119 pacientes tratados, 109 habían recibido previamente quimioterapia basada en fluoropirimidina en el estadio metastásico y 9 en adyuvancia. Antes del reclutamiento del ensayo, de los 119 pacientes tratados, 118 (99%) habían recibido fluoropirimidinas (fluorouracilo o capecitabina), 111 (93%) habían recibido oxaliplatino, 87 (73%) habían recibido irinotecan como parte de tratamientos previos; 82 (69%) habían recibido tratamiento previo con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan. El 23%, 36%, 24% y 16% recibieron 1, 2, 3, 4 o más tratamientos previos respectivamente, siendo la mediana de terapias previas de 2. El 29% de los pacientes habían recibido un inhibidor EGFR y el 57% un inhibidor VEGF.

Los resultados de eficacia se analizaron en diferentes cortes de la base de datos (agosto 2017, febrero 2019, octubre 2020). Se muestran en la tabla 2 a fecha del cierre de la base de datos de octubre de 2020 (mediana de seguimiento de 51,1 meses; seguimiento mínimo de 46,9 meses y máximo de 62,7 meses).

La tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador con criterios RECIST 1.1 con un seguimiento mínimo de 9 meses para el primer cierre de la base de datos de agosto de 2017, fue del 54,6% (IC 95%: 45,2; 63,8).

La tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador con criterios RECIST 1.1 con un seguimiento mínimo de 27,5 meses para el segundo cierre de la base de datos de febrero de 2019, fue del 60,5% (IC 95%: 51,1; 69,3).



De acuerdo a los resultados del último cierre de la base de datos de octubre de 2020, el 64,7% de los pacientes respondieron al tratamiento (IC 95%: 55,4; 73,2) (TRO evaluada por el investigador). Las evaluaciones del RCIE fueron generalmente consistentes con la evaluación del investigador, siendo la TRO del 61,3% (IC 95%: 52,0; 70,1). La TRO evaluada por el investigador en pacientes  $\geq 75$  años fue 45,5% (IC 95%: 16,7; 76,6). Se observaron respuestas confirmadas con independencia del estatus de las mutaciones BRAF o KRAS y los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor<sup>22</sup>.

La tasa de control de la enfermedad (TCE) (definida como respuesta mantenida a 12 semanas) fue del 80,7% (IC 95%: 72,4; 87,3) – evaluada por el investigador - y del 82,4% (IC 95%: 74,3; 88,7) – evaluada por RCIE. La TRO se caracterizó además por la duración de la respuesta (DR), la tasa de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y enfermedad estable (EE). Se muestran en la tabla 3 a fecha del cierre de la base de datos de octubre de 2020.

El 12,6% de los pacientes desarrolló una respuesta completa y el 52,1% desarrolló una respuesta parcial (respuesta evaluada por el investigador).

La DR se evaluó para sujetos MSI-H confirmados que lograron RP o RC confirmadas usando el método de Kaplan-Meier<sup>24</sup>.

La mediana de la duración de la respuesta evaluada por RCIE, no se alcanzó con el seguimiento mínimo de 46,9 meses.

La mediana de la SLP evaluada por RCIE, se alcanzó en todos los pacientes tratados y en los pacientes tratados previamente con 5FU-oxa-Iri, mientras que no se alcanzó en las evaluadas por el por el investigador.

La mediana de la SG evaluada por el investigador no se alcanzó. La supervivencia global (SG) a los 36 y 48 meses para toda la población de pacientes tratados fue del 71,4% y 70,5% respectivamente<sup>22</sup>.

Respecto de los PROs, la tasa de cumplimentación de los cuestionarios fue del 80% al 100% hasta la semana 91, momento a partir del cual el número de pacientes que cumplimentaron los cuestionarios fue menor de 10, por lo que ya no se incluyeron los resultados en el análisis. Durante el estudio, más del 60% de los pacientes mantuvieron la funcionalidad y el estado general de salud/calidad de vida sin empeoramiento de los síntomas según el cuestionario EORTC QLQ-C30. Tras ajustar por la puntuación basal, se observó mejora significativa en unos ítems, aunque en otros no. El cuestionario EQ-5D reveló que el 6% (aspecto: autocuidado) y 63% (aspecto: dolor) de los pacientes reportaron problemas en el momento basal; a la semana 13, se observaron reducciones de más del 10% en pacientes que habían reportado problemas de salud; tras ajuste por valores basales, se observaron mejoras en la semana 19, que se mantuvieron en los pacientes que continuaban el tratamiento (28).

## Análisis de subgrupos

En general, el análisis de subgrupos mostró resultados bastante consistentes entre ellos.

Las curvas de Kaplan-Meier de SLP evaluadas por el investigador y por RCIE fueron similares para cada subgrupo del estado de mutación de KRAS/ BRAF en todos los sujetos tratados con la combinación, así como en los sujetos con 5FU-Oxa-Iri previo.

Respecto a las líneas de tratamiento previas, la TRO fue menor al avanzar en la línea de tratamiento: TRO del 63% para pacientes en 2L, 58,1% para 3L, 51,7% para 4L y 36,8% para pacientes que recibieron esta combinación para tratamiento posterior a 4L. Cabe destacar que el 51,7% es una TRO muy relevante para los pacientes con 4L, ya que las opciones de tratamiento en esa línea son limitadas y este podría ser un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse considerablemente de las nuevas opciones de tratamiento<sup>22</sup>.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

La principal limitación del estudio CA209142 la constituye su diseño de un solo brazo, sin comparador activo, y el reducido tamaño de muestra. Todo esto dificulta la interpretación de los resultados, especialmente de los resultados del tiempo hasta el evento. Esto es de especial relevancia debido a la incertidumbre que rodea al valor pronóstico real del estado de MMR en el contexto del CRCm<sup>22</sup>.

Por ello, algunos resultados podrían estar sobreestimados<sup>22</sup>.

La validez externa es bastante adecuada, la población incluida refleja la población real que se atiende en condiciones de práctica clínica, incluyendo al grupo de edad con mayor incidencia de este tipo de cáncer, con la excepción de no incluir pacientes con ECOG 2.

Se considera aceptable no incluir pacientes con metástasis cerebral activa, ya que según algunos estudios, el cáncer colorrectal raramente provoca metástasis cerebral con una incidencia entre el 1-2%<sup>35,36</sup>.

La muestra de pacientes de edad avanzada  $\geq 75$  años es limitada (n=11) y la interpretación de los resultados de eficacia resulta difícil.

Los datos de supervivencia, tanto SLP como SG, se consideraron como variables exploratorias, en vez de primarias o secundarias.

Hay una elevada carga de datos censurados en cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP): el 72,3% de los pacientes, aunque la categoría más común de censura fue "todavía en tratamiento" (58,8%)<sup>22</sup>.

Con respecto a la SG, en el momento del cierre de la base de datos, los datos aún eran inmaduros y no se había alcanzado la mediana de SG<sup>22</sup>.

La mediana de la duración de la respuesta evaluada por el investigador, no se alcanzó con el seguimiento de 46,9 meses<sup>22</sup>.

En cuanto a la seguridad, al tratarse de una enfermedad avanzada y en segunda línea, sin brazo comparador, es difícil diferenciar los efectos adversos propios de la enfermedad y los derivados del uso de la combinación de los fármacos objeto de estudio<sup>22</sup>.

## Evaluaciones por otros organismos

Esta combinación de medicamentos para la indicación evaluada recibió la aprobación acelerada por la FDA el 10 de julio de 2018.

La guía de la evaluación del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), publicada el 28 de julio de 2021, recomienda el uso de la combinación de nivolumab e ipilimumab como una opción para tratar el cáncer colorrectal metastásico con MSI-H o dMMR después de la quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina bajo un acuerdo de acceso con la compañía<sup>37</sup>.

Hasta la fecha no se han publicado más evaluaciones para la combinación en esta indicación.

## Seguridad

El perfil de seguridad de nivolumab + ipilimumab en pacientes con CRCm con MSI-H o dMMR se evaluó en la cohorte 2 del estudio Checkmate 142 (CA209142). El resumen de los resultados y su evolución a lo largo de los 2 últimos cierres de la base de datos (febrero de 2019 y octubre de 2020) se recogen en la tabla 4. Para apoyar el perfil de seguridad, se proporcionaron datos de seguridad integrados (n=666) del estudio CA209144 y del estudio CA209214 (en pacientes con carcinoma de células renales tratados con el mismo régimen de combinación).

Los pacientes en la cohorte 2 del estudio Checkmate 142 (CA209142) recibieron nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas. Aunque la posología propuesta para la indicación de estudio (nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas durante 4 ciclos y luego nivolumab 240 mg cada 2 semanas) difiere de la utilizada en el estudio, los resultados del análisis PPK apoyan la recomendación de esta posología. Por otra parte, también se propone acortar la duración de la infusión (de 60 min a 30 min para nivolumab y de 90 min a

30 min para ipilimumab), lo cual parece adecuado basado en las simulaciones y los datos de seguridad proporcionados.

La mediana de duración del tratamiento en todos los pacientes basada en un análisis de Kaplan-Meier fue de 24,9 meses, con una mediana de 51 dosis de nivolumab administradas, y de 4 dosis de ipilimumab administradas.

De acuerdo al cierre de la base de datos del 19 de febrero de 2019, la duración máxima de tratamiento con nivolumab fue de 44,09 meses y de 2,1 meses para ipilimumab. La mayoría de los pacientes (76,5%) recibieron al menos el 90% de la intensidad de dosis planificada de nivolumab e ipilimumab<sup>22</sup>.

Es importante mencionar que los pacientes con CRC suelen desarrollar una sintomatología marcada que afecta notablemente su calidad de vida<sup>38,39</sup>.

Cabe destacar que, de acuerdo a los 2 últimos cierres de la base de datos, todos los pacientes incluidos en el estudio menos uno, independientemente de su causalidad, desarrollaron algún tipo de efecto adverso (EA), esto es, 118 pacientes (99,2%).

Los EA más frecuentes ( $\geq 25\%$ ) identificados tras el cierre de la base de datos del 19 de febrero de 2019, independientemente de su causalidad, fueron: diarrea (53,8%), pirexia (42%), tos (33,6%), fatiga (33,6%), prurito (33,6%), anemia (32,8%), náuseas (29,4%), dolor abdominal (28,6%), astenia (27,7%) y dolor de espalda (26,9%). De estos, el 59,7% fueron eventos adversos (EA) de grado 3-4. Los EA de Grado 3-4 más comunes ( $\geq 5\%$ ) fueron: aumento de lipasa (13%), aumento de AST (10%), aumento de ALT (8%) y diarrea (6%).

El perfil de seguridad de esta combinación, se caracteriza por la aparición de eventos adversos inmunomediados. Estas reacciones, independientemente de su causalidad y de acuerdo al cierre de la base de datos de octubre de 2020, fueron: eventos cutáneos (60,5%), gastrointestinales (58%), endocrinos (34,5%) y hepáticos (36,1%). La mayoría de estos eventos se consideraron relacionados con el fármaco (38,7%, 26,9%, 31,9%, 26,1%, respectivamente).

Aunque la mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario se produjeron durante el período de inducción, se ha notificado también su aparición meses después de la última dosis de ipilimumab. A menos que una etiología alternativa haya sido identificada, la diarrea, el aumento de la frecuencia de las deposiciones, las heces sanguinolentas, las elevaciones de pruebas de función hepática (PFH), la erupción y la endocrinopatía se deben considerar inflamatorias y relacionadas con ipilimumab. El diagnóstico precoz y el manejo adecuado son esenciales para minimizar las complicaciones potencialmente mortales. En caso de sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar esta etiología o excluir otra causa. De acuerdo con la gravedad de las reacciones adversas, se debe suspender el tratamiento

con ipilimumab o ipilimumab en combinación con nivolumab y se deben administrar corticosteroides<sup>33</sup>.

De acuerdo al cierre de la base de datos de febrero de 2019, los EA más frecuentes considerados como relacionados con la combinación de estudio ( $\geq 10\%$ ), fueron: diarrea (25,2%), prurito (20,2%), hipotiroidismo (17,6%), aumento de AST (16%), erupción cutánea (15,1%), hipertiroidismo (14,3%) y aumento de ALT (12,6%). La mayoría de los eventos fueron de Grado 1 o 2. Entre los EA de Grado 3-4, los más comunes fueron los eventos hepáticos (11,8%; principalmente aumento de AST y ALT). No se reportaron eventos adversos de grado 5. La mayoría de los eventos se resolvieron con medicación inmunomoduladora y/o corticosteroides, excepto los eventos endocrinos, ya que solo el 34% de ellos se habían resuelto en el momento del corte de datos.

5 pacientes (2,5%) reportaron otros eventos adversos de especial interés, incluyendo miositis (2 pacientes), encefalitis, uveítis y pancreatitis (1 paciente, cada uno). Uno de los 2 episodios de miositis se clasificó como necrosante. El investigador consideró que todos los eventos, excepto la uveítis, estaban relacionados con la medicación de estudio. Se resolvieron los 5 eventos.

Hasta el momento del corte de datos del 19 de febrero de 2019, 33 (27,7%) pacientes habían fallecido, la mayoría de ellos debido a la progresión de la enfermedad (29 [24,4%]). Hasta el momento del último corte de datos de octubre del 2020, 35 (29,4%) pacientes habían fallecido, la mayoría de ellos debido a la progresión de la enfermedad (31 [26,1%]). Ninguna de las muertes se consideró relacionada con la toxicidad del fármaco en estudio. También hubo 3 pacientes que fallecieron por "otras" causas. Estas causas fueron muerte súbita (18 días después de la última dosis), insuficiencia respiratoria (83 días después de la última dosis) e insuficiencia renal (158 días después de la última dosis). Ninguno de estos eventos parece estar relacionado con el tratamiento del estudio.

De acuerdo al cierre de la base de datos de febrero de 2019, el 52,9% (63 pacientes) de los pacientes totales informaron de algún acontecimiento adverso grave (AAG) de cualquier grado. De estos, el 22,7% se consideró relacionado con la combinación de estudio. En concreto, el 20,2% (24 pacientes) de los pacientes totales informaron de acontecimientos adversos graves (AAG) de grado 3-4 relacionados con la combinación de estudio. Los AAG de cualquier grado relacionados con el fármaco reportados en  $\geq 1\%$  de los pacientes fueron colitis y pirexia (cada uno 2,5%) y dolor abdominal, aumento de las transaminasas, lesión renal aguda, anemia e hipofisitis (cada uno 1,7%).

De acuerdo al cierre de la base de datos de octubre del 2020, el 55,5% (66 pacientes) de los pacientes totales informaron de algún acontecimiento adverso grave (AAG) de cualquier grado. De estos, de nuevo el 22,7% se consideró relacionado con la combinación de estudio,

y el % de pacientes que reportaron AAG de grados 3-4 se mantuvo (24 pacientes: 20,2% de los pacientes).

A fecha del cierre de la base de datos del 19 de febrero de 2019, el 42,9% de los pacientes (51 pacientes) continuaba recibiendo tratamiento. Entre los pacientes que discontinuaron el tratamiento, la causa principal fue la progresión de la enfermedad (27,7%).

19 pacientes (16,0%) requirieron la interrupción del tratamiento debido a efectos adversos, la mayoría de ellos (16 [13,4%]) se consideraron relacionados con el tratamiento. Los principales EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron: aumento de AST y ALT (2,5%, cada uno), hepatitis autoinmune y lesión renal aguda (1,7%, cada uno).

A fecha del cierre de la base de datos de octubre del 2020, 14 pacientes continuaban recibiendo tratamiento. 22 pacientes (18,5%) habían requerido la interrupción del tratamiento debido a efectos adversos, la mayoría de ellos (16 [13,4%]) se consideraron relacionados con el tratamiento.

En el estudio CA209142, tanto las tasas de incidencia de EA que llevaron a interrupción, como los EA relacionados la combinación de estudio y los AAG relacionados con la combinación de estudio, reportados dentro de los 100 días posteriores a la última dosis, fueron consistentes con los notificados dentro de los 30 días posteriores a la última dosis. Cabe destacar que la incidencia de AAG con el seguimiento de 100 días en comparación con el seguimiento de 30 días, fue ligeramente superior para la insuficiencia suprarrenal (0,8%), la diarrea (0,8%), pero fue igual para la colitis, hipofisitis, dolor abdominal, aumento de las transaminasas, lesión renal aguda. En cuanto a la incidencia de EA del seguimiento de 100 días en comparación con el seguimiento de 30 días, fue ligeramente superior para diarrea (25,2%) y náuseas (13,4%), levemente inferior para fatiga (18,5%) y aumento de AST (16,0%), y fue igual para prurito, hipotiroidismo, erupción cutánea, pirexia, prurito, hipertiroidismo, aumento de lipasa, astenia y disminución del apetito.

También se han notificado reacciones adversas cardíacas y pulmonares, incluida embolia pulmonar, con el tratamiento de combinación. Los pacientes se deben vigilar de forma continuada para detectar reacciones adversas cardíacas y pulmonares, así como signos clínicos, síntomas y alteraciones de los valores de laboratorio que indican alteraciones de electrolitos y deshidratación, previa y periódicamente durante el tratamiento. La administración de nivolumab en combinación con ipilimumab debe interrumpirse si se producen reacciones adversas cardíacas y pulmonares graves recurrentes o que sean potencialmente mortales.

Los pacientes se deben vigilar de forma continuada (como mínimo hasta 5 meses después de la última dosis) ya que se puede producir una reacción adversa con nivolumab o con nivolumab en combinación con ipilimumab en cualquier momento durante o después de la suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad de nivolumab en combinación con ipilimumab en la indicación de estudio parece consistente con el previo conocido en otras indicaciones y está en línea con el perfil de seguridad ya conocido de cada componente. Esta combinación se caracteriza por la incidencia de EA especialmente inmunomediados<sup>22</sup>.

## Valoración del beneficio clínico

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.

De acuerdo con la scorecard de ESMO para este producto, teniendo en cuenta que se trata de un estudio de un solo brazo, y entendiendo es una enfermedad con una “alta necesidad no cubierta”, se aplica el formulario 3 y se obtiene un nivel de beneficio clínico estimado de 3 puntos, magnitud moderada<sup>40</sup>.

## Discusión

La combinación de nivolumab + ipilimumab es la primera combinación que se aprueba específicamente para CRCm con MSI-H o dMMR, tras la progresión a quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

Recientemente se ha aprobado el uso de pembrolizumab en primera línea para CRCm con MSI-H o dMMR. Este fármaco fue objeto de evaluación en un Informe de Posicionamiento Terapéutico previo, que recogía la evidencia disponible para la indicación, basada en el estudio clínico pivotal KEYNOTE-177 (41). En este estudio KEYNOTE-177, un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes con CRCm con MSI-H o dMMR no tratados previamente con terapia sistémica de su enfermedad ni con inhibidores de puntos de control inmunitarios, se obtuvo una TRO del 33% (IC 95%: 2,8; 37,5) y una mediana de DR de 10,6 meses en pacientes tratados con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

El estudio CheckMate-142 se basa en la administración de nivolumab más ipilimumab a dosis bajas para el tratamiento de pacientes mayores de 18 años con CRCm y determinación de MSI-H o dMMR, tras la progresión a quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

Para justificar la contribución de la combinación de nivolumab + ipilimumab sobre la monoterapia con nivolumab, el laboratorio titular proporcionó datos comparativos de eficacia de la cohorte 1 (nivolumab en monoterapia) y la cohorte 2 (nivolumab + ipilimumab) del estudio CA209142. En general, la TRO alcanzada con la combinación fue mayor que con nivolumab en monoterapia (59,7% [IC 95%: 50,3; 68,6] frente a 37,8% [IC 95%: 26,8; 49,9], respectivamente). No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta en ninguna de las

cohortes. Aunque cualquier comparación entre cohortes no aleatorias requiere una interpretación cautelosa y, por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones definitivas, los resultados parecen sugerir fuertemente que la adición de ipilimumab a nivolumab conduce a una mejor eficacia en la población diana (22) y que podrían aumentar el tiempo que tarda el cáncer en empeorar y el tiempo que viven los pacientes (37). Además, se observa una profundización de la respuesta con un mayor seguimiento en el tiempo, incrementándose la TRO de 54,6% (cierre de la base de datos de agosto de 2017) a 64,7% (cierre de la base de datos de octubre de 2020).

Por otra parte, los expertos clínicos y de pacientes establecen que las tasas de respuesta a la inmunoterapia en el cáncer colorrectal no siempre son precisas porque el tejido inflamatorio o las cicatrices se pueden ver con las técnicas de imagen convencionales<sup>37</sup>.

Por lo tanto, se sugiere que las tasas de respuesta pueden no representar completamente el beneficio clínico. Los objetivos exploratorios fueron SLP y SG. Los expertos clínicos, según el informe de NICE, consideraron que los resultados de supervivencia observados sugerían una eficacia altamente prometedora de nivolumab con ipilimumab con una SLP y SG prolongadas<sup>37</sup>.

A los pacientes con CRCm con MSI-H o dMMR, en la actualidad se les ofrecen las mismas opciones que se presentan para la mayoría de los otros tipos de CRCm. No existe actualmente un tratamiento específico aprobado en segunda línea<sup>37</sup>.

Actualmente se elige el tratamiento en segunda y tercera línea para los pacientes con esta condición, que consiste en diferentes combinaciones de quimioterapia e inmunoterapia, en función del perfil molecular del paciente (RAS mutado o RAS no mutado) y la efectividad y toxicidad de los tratamientos previos ensayados, si bien los datos de eficacia de estas combinaciones no recogen resultados en poblaciones con MSI-H o dMMR. En pacientes con ECOG 0-1, y expectativa de vida superior a 3 meses, se recomienda:

○ RAS no mutado:

- FOLFIRI ± panitumumab. Si no han recibido anti-EGFR previamente.
- FOLFIRI ± aflibercept. En caso de haber recibido bevacizumab en primera línea, este ha de haber sido bien tolerado.
- FOLFOX ± bevacizumab. En caso de haber sido tratados con bevacizumab en primera línea, lo han de haber recibido durante  $\geq 3$  meses con una SLP  $> 9$  meses.
- Irinotecán en monoterapia ± cetuximab. En caso de contraindicación de 5-FU.



○ RAS mutado:

- FOLFIRI ± aflibercept. En caso de haber recibido bevacizumab en primera línea, este tiene que haber sido bien tolerado.
- FOLFIRI ± bevacizumab. Solo si han recibido bevacizumab en primera línea durante más de 3 meses con una SLP > 9 meses.
- FOLFOX ± bevacizumab. En caso de haber sido tratados con bevacizumab en primera línea, lo tienen que haber recibido durante  $\geq 3$  meses con una SLP > 9 meses<sup>24</sup>.

En aquellos pacientes con mutación de BRAF V600 que han recibido terapia sistémica previa, recientemente se ha autorizado la combinación de encorafenib y cetuximab<sup>42</sup>.

De acuerdo a los resultados del estudio GERCOR, los esquemas secuenciales mFOLFIRI→FOLFOX6 o FOLFOX6→mFOLFIRI son igualmente válidos y efectivos en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en primera línea y después de progresión<sup>24,43</sup>. En este estudio se obtuvieron mejores resultados con FOLFOX en segunda línea de tratamiento - en SLP y TR (4,2 meses hasta la progresión vs 2,5 meses con mFOLFIRI; 15% de respuestas vs 4% con mFOLFIRI). Así, se considera que un paciente que ha sido tratado con FOLFIRI en primera línea de cáncer colorrectal metastásico podrá ser tratado con FOLFOX en segunda línea en caso de progresión de la enfermedad. Y, de igual forma, aquellos pacientes que hayan recibido FOLFOX en primera línea podrán ser tratados de forma efectiva con FOLFIRI en segunda línea después de progresión<sup>24</sup>.

Por extrapolación de la experiencia obtenida en primera línea, en la que se demuestra una eficacia comparable de los dos esquemas, se considera que FOLFOX y CAPOX son equivalentes en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico después de una primera progresión<sup>24</sup>.

El uso de los agentes biológicos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado a alguna línea previa de QT también ha sido explorado. En un ensayo clínico que comparó la eficacia y seguridad de bevacizumab (BV, anti-VEGF) asociado a FOLFOX respecto a FOLFOX solo y BV solo en pacientes en segunda línea de tratamiento para la enfermedad metastásica previamente tratados con QT basada en FU/IRI<sup>44</sup>.

Los resultados fueron significativamente mejores para la rama FOLFOX + BV en términos de TR, SLP (HR de progresión comparado con FOLFOX solo 0,61) y SG (HR de muerte 0,75 respecto a FOLFOX)<sup>24</sup>.

Cetuximab (anti-EGFR) también ha sido evaluado en el contexto del cáncer colorrectal metastásico como segunda línea de tratamiento, en monoterapia o asociado a IRI. En el

estudio pivotal (EMR 62 202-007) de Cunningham et al. se comparó directamente cetuximab en monoterapia con cetuximab + IRI en pacientes que habían progresado a una QT previa basada en IRI y se observó que la TR era doble en el grupo tratado con la combinación respecto al tratamiento de cetuximab en monoterapia 22,9% (IC 95%; 17,5; 29,1%) frente a 10,8% (IC 95%; 5,7; 18,1%),  $p=0,007$ ). La mediana de tiempo hasta progresión fue significativamente mayor en el grupo tratado con la combinación (4,1 meses frente a 1,5 meses,  $p<0,001$ ) (45) (46). Por lo tanto, la combinación cetuximab + IRI era preferible a cetuximab solo como terapia para el cáncer colorrectal metastásico después de la primera progresión en los pacientes capaces de tolerar la combinación<sup>24</sup>.

En el ensayo aleatorizado CA225006 en el que se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento combinado inicial con oxaliplatino más fluoropirimidina para la enfermedad metastásica, se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán (648 pacientes) frente a irinotecán en monoterapia (650 pacientes). Después de la progresión de la enfermedad, se inició el tratamiento con fármacos dirigidos al EGFR en el 50 % de los pacientes del grupo tratado con irinotecán solo. En la población global, independientemente del estado del gen KRAS, los resultados notificados para cetuximab más irinotecán (648 pacientes) frente a irinotecán en monoterapia (650 pacientes) fueron: mediana del tiempo de SG de 10,71 frente a 9,99 meses (HR=0,98), mediana del tiempo de SLP de 4,0 frente a 2,6 meses (HR=0,69) y TRO de 16,4 % frente a 4,2 %<sup>47,48</sup>.

Panitumumab (agente biológico anti-EGFR) ha demostrado tener capacidad para generar respuesta y estabilización de la enfermedad con unas tasas de aproximadamente el 30% administrado en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico<sup>49</sup>.

En un ensayo clínico fase III publicado por Van Cutsem et al. se comparó el efecto de panitumumab (anti-EGFR) respecto a la mejor terapia de soporte en 463 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían progresado al tratamiento previo para la enfermedad metastásica con fluoropirimidinas, IRI y OX<sup>50</sup>. Panitumumab se asoció significativamente a una SLP superior (8 semanas vs 7,3 semanas de mediana sin panitumumab, HR=0,54) y a una TR más alta (después de un mínimo de 12 meses de seguimiento, 10% con panitumumab respecto a 0% con terapia de apoyo,  $p < 0,0001$ ), aunque no se observó ninguna diferencia en términos de SG (HR=1,0)<sup>24</sup>.

El uso de panitumumab está aprobado por EMA como segunda línea, en combinación con FOLFIRI, en pacientes que han recibido un esquema basado en fluoropirimidinas (excepto irinotecán) como primera línea, con carcinoma colorrectal metastásico (CRCm) con RAS no mutado (wild-type). Esta decisión se basa en los resultados del estudio fase III publicado recientemente por Peeters et al<sup>24,51,52</sup>.

El estudio evaluaba la combinación de panitumumab con FOLFIRI respecto a FOLFIRI en 1.186 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían progresado al tratamiento

previo con fluoropirimidinas. Los resultados concluían que los pacientes con KRAS no mutado obtenían mejores resultados en SLP, SG y TR que los pacientes con KRAS mutado, aun cuando los efectos eran inferiores en comparación con los resultados de estudios anteriores (SLP 5,9 vs 3,9 meses [ $p=0,004$ ]), SG (14,5 vs 12,5 meses,  $p$ : ns) y TR (35% vs 10% [ $p<0,001$ ]). Hay que tener en cuenta que en el estudio se permitió el cruce de los pacientes, lo que posiblemente incide en la falta de significación estadística de la SG<sup>51</sup>.

El uso de aflibercept en segunda línea y posteriores del cáncer colorrectal metastásico se recomienda sobre la base del estudio de fase III VELOUR, un ensayo fase III, doble ciego, aleatorizado (1:1), multicéntrico que comparó el tratamiento con aflibercept 4 mg/kg el día 1 ( $n=612$ ) en combinación con FOLFIRI vs placebo en combinación con FOLFIRI ( $n=614$ ) cada 2 semanas. No se permitía el cruce a aflibercept cuando los pacientes del grupo control presentaban progresión. Como variable principal se usó la SG y como secundarias la SLP y la tasa de respuesta. Los pacientes solo tenían que haber recibido un tratamiento previo con quimioterapia para la enfermedad metastásica mediante un esquema que contuviera oxaliplatino. Según el informe EPAR, el análisis primario de eficacia demostró una diferencia pequeña pero clínicamente significativa de 1,44 meses en la mediana de SG entre los dos grupos. En el ensayo, el riesgo de muerte asociado a aflibercept se redujo un 18% comparado con el grupo control. Las variables de eficacia secundarias fueron consistentes con el efecto observado para la SG. Se demostró la superioridad en SG de la adición de aflibercept a FOLFIRI respecto a la combinación placebo/FOLFIRI, si bien la magnitud del efecto era pequeña. El resultado de la variable principal está refrendado por los resultados de las variables secundarias (SLP, tasa de respuesta). En la segunda línea del cáncer colorrectal metastásico se espera una mediana de SG de aproximadamente 10-13 meses. Un beneficio de SG de HR=0,817, aunque es robusto, se considera relativamente modesto desde el punto de vista clínico. La toxicidad global de aflibercept en la combinación estudiada fue considerada por la EMA como significativa, no siempre manejable, y en algunos pacientes llevó incluso a interrumpir la quimioterapia<sup>24,53</sup>.

El regorafenib es un inhibidor de la proteína quinasa con actividad ante las quinasas implicadas en la angiogénesis del tumor (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RINDE, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y el microambiente del tumor (PDGFR, FGFR). Es un fármaco oral con dosis de 160 mg/día durante 21 días en ciclos de 28 días. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CRCm que han sido tratados previamente o que no se consideran candidatos a las terapias disponibles. Como terapias previas se consideran la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, una terapia anti-VEGF y una terapia anti-EGFR. El estudio pivotal es el CORRECT, multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo, fase III, en el que se compara regorafenib más la mejor terapia de apoyo ( $n=505$ ) vs la mejor terapia de apoyo más placebo ( $n=255$ ). Este estudio incluyó únicamente enfermos con ECOG 0-1.

En términos de SLP, regorafenib demuestra retrasar la progresión de la enfermedad tanto en el colon ( $n=220$ ,  $HR=0,55$  [0,45; 0,67]) como en el recto ( $HR=0,45$  [0,33; 0,62]). En cambio, muestra beneficio en SG en los pacientes con cáncer de colon ( $n=495$ ,  $HR=0,70$  [0,56; 0,89]), pero no en los pacientes con cáncer de recto ( $n = 220$ ,  $HR=0,95$  [0,63; 1,43])<sup>24,54</sup>.

La combinación trifluridina/ tipiracilo está indicada en el tratamiento de pacientes adultos con CRCm que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR. La eficacia clínica y seguridad de trifluridina/ tipiracilo fue evaluada en un estudio de Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (RECOURSE). En total, 800 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir trifluridina/ tipiracilo ( $n=534$ ) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o el placebo correspondiente ( $n=266$ ) más el BSC. La mediana del número de líneas previas de tratamiento para enfermedad metastásica fue de 3. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino, e irinotecán. Un análisis actualizado de supervivencia global (variable principal), realizado una vez se produjeron un 89% ( $n=712$ ) de acontecimientos, confirmó una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de trifluridina/ tipiracilo más BSC en comparación a placebo más BSC ( $HR=0,69$ ; 95% IC [0,59-0,81];  $p < 0,0001$ ) y una mediana de SG de 7,2 meses vs 5,2 meses; con una tasa de supervivencia al año de 27,1% y 16,6%, respectivamente<sup>55</sup>.

En el ensayo BEACON CRC de fase III, aleatorizado, abierto de 3 brazos, de encorafenib (inhibidor de BRAF) + cetuximab (anti-EGFR) con o sin binimetinib frente a irinotecan/cetuximab o FOLFIRI/cetuximab en pacientes con mutación BRAF V600E tras progresión a una o dos terapias previas, el doblete de encorafenib y cetuximab mostró beneficio en SG, con una diferencia de medianas de 3,4 meses (9,3 vs. 5,9 meses) y un HR de 0,60 (IC 95%: 0,41; 0,88). La TRO del doblete por RCIE fue de 19,5% (IC 95%: 14,5%; 25,4%) frente al brazo control de 1,8% (IC 95%: 0,5%; 4,6%)<sup>42</sup>.

A pesar de las numerosas opciones de tratamiento para el CRCm, los beneficios de estas terapias después de la terapia de primera línea son modestos y no duraderos, lo que resalta la necesidad de terapias más efectivas. Aunque la adición de la terapia dirigida a la quimioterapia convencional, incluidos los anticuerpos anti-EGFR (cetuximab y panitumumab) y anti-VEGFR (bevacizumab), ha mejorado notablemente la SG de los pacientes con CRCm (22 a 29 meses), estos pacientes experimentan progresión de la enfermedad debido a la resistencia intrínseca y adquirida a tales terapias. Por otra parte, se pueden usar algunos biomarcadores predictivos para seleccionar subconjuntos de pacientes que pueden responder a la terapia dirigida, como por ejemplo RAS y BRAF<sup>22</sup>.

En cuanto a otras opciones de tratamiento, en un estudio de fase II, KEYNOTE-164, se investigó la eficacia de pembrolizumab en 124 pacientes con CRCm con MSI-H/dMMR que habían sido tratados con al menos una línea de terapia previa<sup>44,56</sup>.

Los pacientes en este estudio se dividieron en 2 cohortes en función de si habían recibido  $\geq 2$  líneas de terapia, incluyendo una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (cohorte A) o  $\geq 1$  líneas de terapia (cohorte B). Se evaluó la efectividad de pembrolizumab (200 mg c/3 semanas) en términos de respuesta por criterios RECIST v1.1 (revisión central). La variable principal fue la TRO, con un resultado del 33% para ambas cohortes, con la duración media de la respuesta no alcanzada en el momento de la publicación. La media de SLP fue de 2,3 meses y 4,1 meses, para las cohortes A y B, respectivamente; con una SG media de 31,4 meses en la cohorte A y todavía no alcanzada en la cohorte B. Se produjeron EA de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento en el 16% de los pacientes de la cohorte A y 13% de la cohorte B, siendo los más comunes: pancreatitis, fatiga, aumento de alanina aminotransferasa, y aumento de lipasa. Esta indicación no figura actualmente en ficha técnica<sup>29,44</sup>.

En conclusión, los pacientes con CRCm que progresan después de la quimioterapia citotóxica tienen una gran necesidad médica no cubierta.

La principal limitación del estudio CA209142, es que se trata de un estudio de un solo brazo, carente de brazo comparador. Por ello, los datos se consideran absolutos y descriptivos, de manera que dificultan establecer con certidumbre la magnitud del beneficio clínico.

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

La TRO en otros ensayos de CRCm en segunda línea, sin selección por el estado de dMMR / MSI-H, fueron de alrededor del 13-32% dependiendo del tratamiento administrado y el estado de la mutación de KRAS. Estos valores no parecen alcanzar la TRO y la duración de la respuesta mostradas en este estudio CA209142. Para aquellos pacientes que hayan realizado tratamiento con inmunoterapia previamente no se dispone de información para aplicar esta combinación de nivolumab más ipilimumab.

Se ha presentado información/ análisis adicionales (intra-paciente) para comprender mejor la relevancia clínica de los resultados del estudio y confirmar su robustez junto con una actualización del análisis de eficacia en el último cierre de la base de datos de octubre de 2020. Esta información indica que los resultados de TRO evaluados por RCIE previamente observados han sido confirmados, y que son de magnitud similar para sujetos de 2L y 3L. Por otra parte, la mediana de la DR no se alcanzó.

Es de destacar que, incluso si la interpretación de los objetivos relacionados con el tiempo hasta que ocurre un evento está comprometida por la naturaleza sin brazo control del estudio, las tasas de SG a los 36 y 48 meses son de gran relevancia (es decir, 71,4% y 70,5%, respectivamente)<sup>22</sup>.

Debido a la falta de evidencia que comparara directamente la eficacia de nivolumab + ipilimumab con otros tratamientos en el ensayo CA209142, la compañía presentó al NICE una comparación indirecta no anclada usando la metodología de comparación indirecta ajustada con emparejamiento (MAICs) con cada comparador relevante. Los resultados de las medianas de SLP y SG de diferentes estudios se estimaron extrapolándolos de ensayos aleatorizados controlados de un solo brazo de cada comparador<sup>37</sup>.

El grupo de revisión de evidencia (ERG) de NICE consideró que el ajuste proporcionado en el análisis MAIC podía haber proporcionado estimaciones menos sesgadas, pero no había forma de evaluar el sesgo residual o evaluar qué ajustes redujeron el sesgo. Por ello, el ERG prefirió una comparación “naïve” porque era transparente en relación a los sesgos que probablemente existían en la comparación y para asegurar que no se introducía ningún sesgo adicional. El ERG confirmó que ambas comparaciones dieron resultados similares. Concluyeron que, a pesar de algunas preocupaciones en relación a la metodología y la incertidumbre, la cantidad de beneficio de nivolumab + ipilimumab, medido en SLP y SG, era probablemente mayor que el estándar de tratamiento<sup>37</sup>.

En cuanto a la variable exploratoria relacionada con la eficacia y la expresión de PD-L1 basal, se ha visto que la TRO en sujetos con expresión de PD-L1 basal  $\geq 1\%$  o  $< 1\%$  era similar.

En relación al análisis de subgrupos del estudio CA209142, cabe destacar que el 51,7% es una TRO muy relevante para los pacientes con 4L, ya que las opciones de tratamiento en esa línea son limitadas y este podría ser un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse considerablemente de las nuevas opciones de tratamiento<sup>22</sup>.

En cuanto al perfil de seguridad de nivolumab en combinación con ipilimumab en la indicación prevista parece coherente con el observado anteriormente en otras indicaciones y está en consonancia con el perfil de seguridad ya conocido de cada componente. La combinación de nivolumab + ipilimumab se caracteriza por una alta incidencia de eventos adversos, especialmente aquellos considerados inmunomediados (pneumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, endocrinopatías y reacciones adversas de la piel)<sup>22</sup>.

Por último, el laboratorio titular tiene previsto proporcionar los resultados de un ensayo aleatorizado de fase 3b en curso (estudio CA2098HW) en el entorno de primera línea como medida posterior a la autorización (PAM). Se espera que los resultados de este estudio proporcionen una réplica de los resultados de TRO y DR en la población  $\geq 2L$ , y también datos aleatorizados para comparar las diferencias numéricas entre la quimioterapia y nivolumab (en combinación con ipilimumab) en 2L de CRCm con dMMR o MSI-H<sup>22</sup>. Actualmente este

ensayo está en fase de reclutamiento, ya que empezó en julio de 2019. El objetivo principal de este estudio es comparar el beneficio clínico, medido por la supervivencia libre de progresión (SLP), lograda con nivolumab en combinación con ipilimumab o con nivolumab en monoterapia en pacientes con MSI-H o CRCm con dMMR. Este estudio también comparará la SLP de la combinación de nivolumab más ipilimumab frente a quimioterapia elegida por el investigador (oxaliplatino, ácido folínico, cetuximab, bevacizumab, irinotecán, 5-FU) para el tratamiento de participantes con CRCm MSI-H / dMMR. Algunos de los objetivos secundarios son: la TRO y la SG entre distintos brazos. Este estudio tiene 3 ramas de tratamiento y pretende incluir 974 pacientes. Se estima su finalización en agosto de 2025. Se incluirán pacientes sin importar los tratamientos previos recibidos, y se incluirán pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia y/o de agentes dirigidos a la enfermedad metastásica. Esto podrá aportar información comparativa con respecto a los estándares de tratamiento actuales en primera y otras líneas<sup>57</sup>.

Por otra parte, hay un ensayo fase 2 abierto (NIPISAFE NCT04730544) actualmente en reclutamiento para identificar un esquema de combinación de nivolumab e ipilimumab con un alto nivel de actividad clínica, pero con menor toxicidad en el CRCm de MSI/dMMR. El ensayo se inició el 01 de abril de 2021 y se estima que finalice en marzo de 2028. El ensayo incluye pacientes con ECOG 2, con ninguna o 1 línea de tratamiento sistémico previo para CRCm. El ensayo no permite la inclusión de pacientes con tratamiento previo con un anticuerpo anti-PD1, anti-muerte programada PD-L1, anti-PD-L2, anti-linfocitos T citotóxicos asociado (CTLA)-4, o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a la coestimulación de células T o a puntos de control inmunológico, incluida la terapia previa con vacunas u otros agentes antitumorales inmunoestimuladores. Esto permitirá establecer el mejor régimen posible disminuyendo los efectos adversos<sup>58</sup>.

Es importante mencionar que los pacientes con CRC suelen desarrollar una sintomatología marcada incluyendo (de forma aislada o en combinación) un cambio persistente en el hábito intestinal como por ejemplo una mayor frecuencia de deposiciones, deposiciones más sueltas o dolor abdominal; sangre en las heces no causada por hemorroides; incomodidad o hinchazón después de comer; una masa en el abdomen; una sensación de necesidad de esforzarse al defecar; pérdida de peso; y anemia; lo que afecta notablemente su calidad de vida<sup>38,39</sup>.

En casos graves, los pacientes pueden sufrir obstrucción intestinal, cuyos síntomas incluyen dolor abdominal intermitente u ocasionalmente intenso causado por comer; pérdida de peso involuntaria con dolor abdominal persistente; una hinchazón dolorosa del abdomen; incapacidad para defecar; y vómitos<sup>37</sup>.

Los efectos secundarios del tratamiento de QT actual, como la neuropatía periférica, la fatiga, la confusión mental, las náuseas y los dolores de estómago pueden dificultar y limitar la vida diaria y la capacidad para trabajar de estos pacientes. La combinación de nivolumab

+ ipilimumab ofrecería potencialmente un perfil de seguridad menos incapacitante, una pauta de tratamiento que requiere menos visitas al hospital, lo que derivaría en un aumento en la calidad de vida de los pacientes<sup>37</sup>.

## Conclusión

Nivolumab en combinación con ipilimumab ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CRCm) con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) o inestabilidad de microsátélites alta (MSI-H) después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina. La aprobación se basa en la cohorte 2 del ensayo Checkmate 142 (CA209142).

Desde el punto de vista clínico, la TRO evaluada por el investigador (variable principal), que fue del 64,7% (IC 95%: 55,4; 73,2) se considera elevada, y en línea con la TRO evaluada por RCIE 61,3% (IC 95%: 52,0; 70,1). Esto es, alrededor del 65% de los pacientes respondieron al tratamiento y tuvieron una reducción en el tamaño del tumor.

Sin embargo, los datos disponibles no permiten comparar y por tanto afirmar que la mediana de SG evaluada por el investigador (la variable más relevante clínicamente que fue elegida como variable exploratoria en el ensayo pivotal) sea superior a otras opciones, ya que no se había alcanzado a fecha de octubre del 2020 con un seguimiento mínimo de 46,9 meses y un seguimiento medio de 51,1 meses, puesto que no se habían alcanzado el número de eventos de muerte necesarios establecidos todavía, continuando los pacientes vivos y bajo tratamiento. Por otra parte, cabe destacar que la SG a los 36 y 48 meses para toda la población de pacientes tratados fue del 71,4% y 70,5% respectivamente, lo cual es un resultado favorable para estos pacientes.

En cuanto a los resultados de la variable exploratoria de SLP evaluada por RCIE, cuya mediana fue de 56,3 meses (30,3; no disponible), puede suponer un beneficio relevante en esta población.

La principal limitación del estudio, además de su tamaño de muestra limitado, es su diseño no comparativo, lo que dificulta la interpretación de los resultados presentados. Esto es de especial importancia teniendo en cuenta las incertidumbres actuales con respecto al valor pronóstico real del estado de MMR en el contexto del CRCm. El hecho de no disponer de grupo control y el reducido tamaño de la muestra dificultan la valoración del beneficio clínico y causan incertidumbres con respecto a su beneficio real, que se podrían aclarar con los datos del estudio fase 3 actualmente en reclutamiento (CA2098HW), que pretende apoyar la indicación de esta combinación en primera y en otras líneas de tratamiento.

El perfil de seguridad observado con nivolumab e ipilimumab está en línea con el descrito previamente con estos fármacos utilizados en combinación en otras indicaciones, y



destacan las reacciones inmunomediadas. Estas reacciones, independientemente de su causalidad, fueron: eventos cutáneos, gastrointestinales, endocrinos y hepáticos. La mayoría de estos eventos se consideraron relacionados con el fármaco. El 20,2% (24 pacientes) de los pacientes totales informaron de acontecimientos adversos graves (AAG) de grado 3-4 relacionados con la combinación de estudio. Los EA más frecuentes considerados como relacionados con la combinación de estudio fueron: diarrea, prurito, hipotiroidismo, aumento de AST, erupción cutánea, hipertiroidismo y aumento de ALT. No se reportaron eventos adversos de grado 5. La mayoría de los eventos se resolvieron con medicación inmunomoduladora y/o corticosteroides. Hubo 5 eventos de efectos adversos de especial interés, considerados como relacionados con la combinación de estudio. Ninguna de las 33 muertes ocurridas hasta octubre del 2020 se consideró relacionada con la toxicidad del fármaco en estudio.

Los datos en pacientes  $\geq 75$  años son limitados y no se disponen para ECOG  $\geq 2$ . Teniendo en cuenta la carencia de opciones terapéuticas con un beneficio claramente relevante en el tratamiento del CRCm con dMMR o MSI-H tras fracaso o no idoneidad de las terapias actualmente disponibles, la necesidad de tratamiento debe valorarse de forma individualizada, sopesando tanto las características del paciente (ECOG, edad y estatus mutacional, entre otros), como el perfil de eficacia/seguridad de los tratamientos.

Actualmente, y debido a la escasez de tratamientos específicos para pacientes que presentan esta mutación, se recomienda considerar la combinación de nivolumab + ipilimumab como una opción adecuada para los pacientes con CRCm con identificación de dMMR o MSI-H que han fracasado en su tratamiento previo con terapia basada en fluoropirimidina y líneas posteriores. Por el momento, no se han encontrado evidencias en ninguna dirección del uso sucesivo de fármacos inmunoterápicos en esta patología.

## Glosario

**ADA:** (anti drug antibody; por sus siglas en inglés) anticuerpos generados por el organismo frente al fármaco.

**BSC:** (best supportive care; por sus siglas en inglés) mejor tratamiento de soporte.

**CCR:** carcinoma de células renales.

**CIN:** (chromosomal instability; por sus siglas en inglés) inestabilidad cromosómica.

**CIMP:** (CpGisI and methylator phenotype; por sus siglas en inglés) vía mutadora y el fenotipo metilador de los islotes CpG.

**COVID-19:** enfermedad causada por SARS-CoV-2.

**CPNM:** cáncer de pulmón no microcítico.

**CRC:** (colorectal cancer; por sus siglas en inglés) cáncer colorrectal.

**CRCm:** (metastatic colorectal cancer; por sus siglas en inglés) cáncer colorrectal metastásico.

**CTLA 4:** antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico.

**dMMR:** (*mismatch repair-deficient*; por sus siglas en inglés) deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos.

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.

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

**ERG:** (evidence review group; por sus siglas en inglés) grupo de revisión de evidencia.

**FOLFIRI:** ácido folínico, fluorouracilo e irinotecan.

**FOLFOX6:** cada 2 semanas:

ácido folínico (LV) 400 mg/m<sup>2</sup> en 2 horas, día 1

fluorouracilo (FU) 400 mg/m<sup>2</sup> bolo, día 1

fluorouracilo (FU) 2.400 mg/m<sup>2</sup> infusión durante 46 horas

oxaliplatino (OX) 85-100 mg/m<sup>2</sup> en 2 horas, día 1

ICI: inhibidores de puntos de control inmunitario.

IHC: inmunohistoquímica.

MAICs: (matching-adjusted indirect comparisons, por sus siglas en inglés) comparación indirecta ajustada con emparejamiento.

mFOLFIRI: cada 2 semanas

ácido folínico (LV) 400 mg/m<sup>2</sup> en 2 horas, día 1

fluorouracilo (FU) 400 mg/m<sup>2</sup> bolo, día 1

fluorouracilo (FU) 2.400 mg/m<sup>2</sup> infusión durante 46 horas

irinotecán (IRI) 180 mg/m<sup>2</sup> en 90 min, día 1

MMR: (por sus siglas en inglés, mismatch repair) sistema de reparación de apareamientos erróneos.

MPM: mesotelioma pleural maligno.

MSI-H: (microsatellite instability-high; por sus siglas en inglés) inestabilidad de microsatélites alta.

MSS: microsatélites estables.

NICE: (The National Institute for Health and Care Excellence; por sus siglas en inglés) Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido.

PAM: (post-authorization measures; por sus siglas en inglés) medidas post-autorización.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PD-1: receptor de muerte programada 1.

PD-L1: (Programmed Death-ligand 1; por sus siglas en inglés) ligando 1 de muerte programada.

PD-L2: (Programmed Death-ligand 2; por sus siglas en inglés) ligando 2 de muerte programada.

PRO: (patient reported outcomes por sus siglas en inglés) resultados informados por los pacientes.

QT: quimioterapia.

TR: tasa de respuesta.

TRO: tasa de respuesta objetiva.

RCIE: (BICR: Blinded Independent Central Review; por sus siglas en inglés) revisores centrales independientes enmascarados.

RECIST: (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; por sus siglas en inglés) Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

SG: supervivencia global.

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.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

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

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares							
Nombre	Nivolumab (32) + Ipilimumab (33)	Irinotecan ± Cetuximab (47)	FOLFIRI ± Panitumumab (49)	FOLFIRI ± Aflibercept (53)	FOLFOX ± Bevacizumab (59)	Trifluridina y tipiracilo (55)	Regorafenib (54)
Presentación	<p><b>Nivolumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml.</li> <li>- 1 vial de 4 ml</li> <li>- 1 vial de 10 ml</li> <li>- 1 vial de 24 ml</li> </ul> <p><b>Ipilimumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- concentrado para solución para perfusión 5 mg/ml.</li> <li>- 1 vial de 10 ml</li> <li>- 1 vial de 40 ml</li> </ul>	<p><b>Irinotecán:</b></p> <p>Viales de hidrocloreuro de irinotecán contienen 40 mg, 100 mg, 300 mg ó 500 mg de hidrocloreuro de irinotecán trihidrato</p> <p><b>Cetuximab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vial de 20 ml contiene 100 mg de cetuximab</li> <li>- vial de 100 ml contiene 500 mg de cetuximab</li> </ul>	<p><b>Panitumumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 vial contiene 100 mg de panitumumab en 5 ml</li> <li>- 1 vial contiene 400 mg de panitumumab en 20 ml</li> </ul>	<p><b>Aflibercept:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 vial de 4 ml (100 mg de aflibercept)</li> <li>- 1 vial de 8 ml (200 mg de aflibercept)</li> </ul>	<p><b>Bevacizumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 vial de 4 ml (100 mg de bevacizumab)</li> <li>- 1 vial de 16 ml (400 mg de bevacizumab)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película</li> <li>- 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película</li> </ul>	<p>40 mg comprimidos recubiertos con película</p>

<p><b>Posología</b></p>	<p>3 mg/kg de nivolumab iv + 1 mg/kg de ipilimumab iv cada 3 semanas para las 4 primeras dosis</p> <p><b>Segunda fase:</b> nivolumab iv en monoterapia, 240 mg cada 2 semanas. (La primera dosis se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab)</p>	<p><b>Irinotecán:</b> 180 mg/m<sup>2</sup> día 1, cada 14 días</p> <p><b>Cetuximab:</b> 1 vez a la semana. Dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Dosis posteriores de 250 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.</p>	<p><b>Panitumumab:</b> 6 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semanas.</p> <p><b>FOLFIRI:</b> cada 14 días</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> día 1</li> <li>- Folínico 400 mg/m<sup>2</sup> día 1</li> <li>- 5-FU: Bolo: 400 mg/m<sup>2</sup> + 1200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 2 días; día 1</li> </ul>	<p><b>Aflibercept:</b> 4 mg/kg de peso corporal cada 14 días seguido del régimen FOLFIRI.</p> <p><b>FOLFIRI:</b> 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan en perfusión intravenosa, durante 90 minutos, y 400 mg/m<sup>2</sup> de ácido folínico (racémico dl) en perfusión intravenosa, durante 2 horas, al mismo tiempo el día 1, utilizando un catéter en Y, seguido de 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (5-FU) en bolo intravenoso, seguido de 2400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en perfusión intravenosa continua, durante 46 horas (ciclo cada 2 semanas)</p>	<p><b>Bevacizumab:</b> 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.</p> <p>FOLFOX cada 14 días</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> día 1</li> <li>- Ác folínico 400 mg/m<sup>2</sup> día 1</li> <li>- 5-FU: Bolo: 400 mg/m<sup>2</sup> + 1200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 2 días; día 1</li> </ul>	<p>35 mg/m<sup>2</sup> /dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable</p>	<p>160 mg (4 comprimidos de 40 mg), administrados una vez al día durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin tratamiento mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable</p>
-------------------------	--	--	--	--	--	--	---

<p><b>Indicación aprobada en FT o no</b></p>	<p>Si</p>	<p>No específicamente para CRCm con MSI-H o dMMR.</p> <p>Cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con CRCm, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo, en combinación con quimioterapia basada en irinotecán.</p>	<p>No específicamente para CRCm con MSI-H o dMMR.</p> <p>Panitumumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CRCm con RAS no mutado (wild-type): en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán).</p>	<p>No específicamente para CRCm con MSI-H o dMMR.</p> <p>Aflibercept en combinación con quimioterapia con irinotecan/5-fluorouracilo/ácido fólico (FOLFIRI), está indicado en adultos con CRCm, que es resistente a o ha progresado después de un régimen con oxaliplatino.</p>	<p>No específicamente para CRCm con MSI-H o dMMR.</p> <p>Bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.</p>	<p>No específicamente para CRCm con MSI-H o dMMR.</p> <p>Trifluridina y tipiracilo está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con CRCm que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.</p>	<p>No específicamente para CRCm con MSI-H o dMMR.</p> <p>Regorafenib como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CRCm que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR.</p>
--	-----------	--	---	---	--	--	---



<p><b>Efectos adversos</b></p>	<p><b>Más frecuentes (≥ 30%):</b> fatiga (58%), diarrea (41%), dolor musculoesquelético (39%) erupción (38%), prurito (35%), náuseas (30%).</p>	<p><b>Irinotecán:</b> <b>Más frecuentes (≥ 1/10) y limitantes:</b> diarrea tardía (que aparece más de 24 horas después de la administración) y trastornos sanguíneos incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia.</p> <p><b>Cetuximab:</b> <b>Muy frecuentes (≥ 1/10):</b> reacciones cutáneas (&gt;80 % de los pacientes) hipomagnesemia (&gt;10 % de los pacientes) y reacciones relacionadas con la perfusión, (&gt;10 % de los pacientes).</p>	<p><b>Panitumumab:</b> <b>Muy frecuentes (1/10):</b> anemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, conjuntivitis, erupción local o generalizada, alopecia, estomatitis, inflamación de la mucosa, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, apetito disminuido, disminución de peso, fatiga, fiebre, astenia, edema periférico, dolor de espalda, insomnio, tos, disnea.</p>	<p><b>Aflibercept + FOLFIRI:</b> <b>Más comunes notificadas (incidencia ≥ 20%) en orden decreciente de frecuencia:</b> leucopenia, diarrea, neutropenia, proteinuria, aumento de la AST, estomatitis, fatiga, trombocitopenia, aumento de la ALT, hipertensión, pérdida de peso, disminución de apetito, epistaxis, dolor abdominal, disfonía, aumento de la creatinina sérica y cefalea.</p>	<p><b>Bevacizumab:</b> <b>Más graves:</b> perforaciones gastrointestinales, hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, tromboembolismo arterial.</p>	<p><b>Más graves:</b> supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal</p> <p><b>Más frecuentes (≥ 30%):</b> neutropenia (53% [34% ≥ Grado 3]), náuseas (34% [1% ≥ Grado 3]), fatiga (32% [4% ≥ Grado 3]), anemia (32% [12% ≥ Grado 3]).</p>	<p><b>Más graves:</b> lesión hepática grave, hemorragia, perforación gastrointestinal e infección</p> <p><b>Más frecuentes (≥ 30%):</b> dolor, reacción cutánea mano-pie, astenia/fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección.</p>
--------------------------------	---	---	--	---	--	--	--

Utilización de recursos	Diagnóstico del estatus mutacional: PCR/ IHQ.	Determinación del estado mutacional: KRAS, NRAS.	Determinación del estado mutacional: KRAS,NRAS.	---	---	---	---
<b>Conveniencia**</b>	Administración vía intravenosa.	Administración vía intravenosa.	Administración vía intravenosa.	Administración vía intravenosa.	Administración vía intravenosa.	<b>Administración vía oral:</b> 1 hora después del desayuno y de la cena.	<b>Administración vía oral:</b> después de comida ligera con un contenido < 30% en grasa.
<b>Otras características diferenciales</b>	<b>Necesidad de vigilar reacciones adversas inmuno-mediadas:</b> iniciación del tratamiento con corticosteroides y modificación del tratamiento. Interrumpir el tratamiento si hay reacciones adversas cardíacas y pulmonares graves recurrentes o potencialmente mortales.	Se requiere una estrecha vigilancia de los pacientes, especialmente durante la primera administración. Un síndrome de liberación de citoquinas (CRS) suele producirse en el plazo de una hora después de la perfusión y está asociado con menos frecuencia a broncoespasmo y urticaria.	Contraindicado en pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.	Contraindicación en uso oftálmico/ intravítreo, debido a las propiedades hiperosmóticas de aflibercept.	---	Ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual.	Interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad de cada paciente. Las modificaciones de dosis se deben efectuar en escalones de 40 mg (un comprimido).

**Tabla 2.** Resultados de las variables de eficacia principales a octubre de 2020 de la cohorte 2 del ensayo Checkmate 142 (CA209142)<sup>22</sup>.

VARIABLES DE EFICACIA DEL ESTUDIO CA209142	DESCRIPCIÓN	UNIDAD	NIVOLUMAB + IPIILIMUMAB (n = 119)
<b>Variable primaria</b>	TRO evaluada por el investigador	n/N (%) (A) (IC 95%)	77/119 (64,7) (55,4; 73,2)
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>	TRO evaluada por RCIE	n/N (%) (A) (IC 95%)	73/119 (61,3) (52,0; 70,1)
	TCE evaluada por el investigador	n/N (%) (B) (95% CI)	96/119 (80,7) (72,4; 87,3)
	TCE evaluada por RCIE	n/N (%) (B) (95% CI)	98/119 (82,4) (74,3; 88,7)
<b>VARIABLES EXPLORATORIAS</b>	SLP evaluada por el investigador	# Eventos (% de pacientes)	51/119 (42,9)
		Mediana en meses (IC 95%)	No alcanzada (38,4; no disponible)
		Índice a 36 meses (IC 95%)	60,0 (50,2; 68,4)
		Índice a 48 meses (IC 95%)	52,8 (42,6; 62,0)
	SLP evaluada por RCIE	# Eventos (% de pacientes)	51/119 (42,9)
		Mediana en meses (IC 95%)	56,3 (30,3; no disponible)
		Índice a 36 meses (IC 95%)	56,9 (47,1; 65,6)
		Índice a 48 meses (IC 95%)	54,5 (44,6; 63,5)
	SG evaluada por el investigador	# Eventos (% de pacientes)	35/119 (29,4)
		Mediana en meses (IC 95%)	No alcanzada (no disponible, no disponible)
		Índice a 36 meses (IC 95%)	71,4 (62,3; 78,6)
		Índice a 48 meses (IC 95%)	70,5 (61,4; 77,9)

Abreviaturas: TRO (tasa de respuesta objetiva), TCE (tasa de control de la enfermedad), RCIE (Revisión Central Independiente Enmascarada), SLP (supervivencia libre de progresión), SG (supervivencia global). Fecha de corte de datos: Octubre 2020. (A) RC+RP. (B) RC+RP+EE (por al menos 12 semanas).

**Tabla 3.** Resultados de otras variables de eficacia a octubre de 2020 de la cohorte 2 del ensayo Checkmate 142 (CA209142)<sup>22</sup>.

	Descripción	Por RCIE Nivolumab + Ipilimumab (n = 119)	Por Investigador Nivolumab + Ipilimumab (n = 119)
<b>Mejor respuesta global</b>	<b>RC, n(%) (A) (IC 95%)</b>	24 (20,2) (13,4; 28,5)	15 (12,6) (7,2; 19,9)
	<b>RP (IC 95%)</b>	49 (41,2) (32,2; 50,6)	62 (52,1) (42,8; 61,3)
	<b>EE (IC 95%)</b>	27 (22,7)	25 (21,0)
	<b>PE (IC 95%)</b>	14 (11,8)	14 (11,8)
	<b>UTD</b>	5 (4,2)	3 (3,7)
<b>Duración de la respuesta</b>	<b>DR en meses</b>		
	<b>Min, Max (B)</b>	1,9; 58,0+	1,4+; 58,0+
	<b>Mediana (IC 95%) (C)</b>	No alcanzada	No alcanzada
	<b>Pacientes con respuesta ongoing (D)</b>	31 (42,5)	37 (48,1)

Abreviaturas: RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EE (enfermedad estable), PE (progresión de la enfermedad), UTD (Unable to determine por sus siglas en inglés) incapaz de determinar, DR (duración de la respuesta).

(A): por criterios RECIST 1.1, confirmación de la respuesta requerida

(B): el símbolo + indica un valor censurado.

(C): mediana obtenida usando el método de Kaplan-Meier

(D): la respuesta ongoing incluye respondedores que nunca habían progresado ni iniciado una terapia posterior al momento del análisis y excluye respondedores censurados previos a 8 semanas de la fecha del corte si un paciente está todavía en las primeras 24 semanas del periodo de seguimiento, de lo contrario, la ventana son 14 semanas.

Fecha de corte de datos: Octubre 2020.

**Tabla 4.** Resultados de seguridad al cierre de la base de datos de febrero de 2019 y de octubre de 2020 de la cohorte 2 del ensayo Checkmate 142 (CA209142)<sup>22</sup>.

	All Combination Treated Subjects (n = 119)			
	Feb-2019 DBL		Oct-2020 DBL	
Safety Parameters	n (%)		n (%)	
<b>Deaths (at any time during the study)</b>	33 (27,7)		35 (29,4)	
<b>Primary reason for death</b>				
Disease	29 (24,4)		31 (26,1)	
Study drug toxicity	0		0	
Unknown	1 (0,8)		1 (0,8)	
Other	3 (2,5)		3 (2,5)	
	Adverse Events Grade		Adverse Events Grade	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
<b>All-causality SAEs</b>	63 (52,9)	49 (41,2)	66 (55,5)	53 (44,5)
<b>Drug-related SAEs</b>	27 (22,7)	24 (20,2)	27 (22,7)	24 (20,2)
<b>All-causality AEs leading to DC</b>	19 (16,0)	13 (10,9)	22 (18,5)	16 (13,4)
<b>Drug-related AEs leading to DC</b>	16 (13,4)	12 (10,1)	16 (13,4)	12 (10,1)

<b>All-causality AEs (PT)</b> (≥25% of any grade at either of the DBLs)	118 (99,2)	71 (59,7)	118 (99,2)	74 (62,2)
Diarrhea	64 (53,8)	7 (5,9)	69 (58,0)	8 (6,7)
Pyrexia	50 (42,0)	0	53 (44,5)	0
Cough	40 (33,6)	1 (0,8)	42 (35,3)	1 (0,8)
Fatigue	40 (33,6)	4 (3,4)	41 (34,5)	4 (3,4)
Pruritus	40 (33,6)	2 (1,7)	42 (35,3)	2 (1,7)
Anemia	39 (32,8)	9 (7,6)	40 (33,6)	9 (7,6)
Nausea	35 (29,4)	1 (0,8)	36 (30,3)	1 (0,8)
Abdominal pain	34 (28,6)	4 (3,4)	38 (31,9)	4 (3,4)
Asthenia	33 (27,7)	3 (2,5)	34 (28,6)	3 (2,5)
Back pain	32 (26,9)	3 (2,5)	33 (27,7)	3 (2,5)
Decreased appetite	29 (24,4)	3 (2,5)	31 (26,1)	3 (2,5)
Diarrhea	64 (53,8)	7 (5,9)	69 (58,0)	8 (6,7)
Pyrexia	50 (42,0)	0	53 (44,5)	0
Cough	40 (33,6)	1 (0,8)	42 (35,3)	1 (0,8)
Fatigue	40 (33,6)	4 (3,4)	41 (34,5)	4 (3,4)
<b>Drug-related AEs (PT)</b> (≥15% of any grade at either of the DBLs)	95 (79,8)	38 (31,9)	101 (84,9)	38 (31,9)

Diarrhea	30 (25,2)	3 (2,5)	32 (26,9)	3 (2,5)
Pruritus	24 (20,2)	2 (1,7)	25 (21,0)	2 (1,7)
Fatigue	22 (18,5)	2 (1,7)	22 (18,5)	2 (1,7)
Hypothyroidism	21 (17,6)	1 (0,8)	21 (17,6)	1 (0,8)
AST increased	19 (16,0)	9 (7,6)	20 (16,8)	10 (8,4)
Pyrexia	18 (15,1)	0	19 (16,0)	0
Rash	18 (15,1)	2 (1,7)	19 (16,0)	3 (2,5)
<b>All-causality select AEs by category</b>				
Endocrine	41 (34,5)	7 (5,9)	41 (34,5)	7 (5,9)
Gastrointestinal	64 (53,8)	8 (6,7)	69 (58,0)	9 (7,6)
Hepatic	41 (34,5)	19 (16,0)	43 (36,1)	20 (16,8)
Pulmonary	7 (5,9)	1 (0,8)	9 (7,6)	1 (0,8)
Renal	24 (20,2)	4 (3,4)	25 (21,0)	4 (3,4)
Skin	71 (59,7)	7 (5,9)	72 (60,5)	7 (5,9)
Hypersensitivity /infusion reactions	7 (5,9)	0	6 (5,0)	0
<b>Drug-related select AEs by category</b>				
Endocrine	38 (31,9)	7 (5,9)	38 (31,9)	7 (5,9)
Gastrointestinal	30 (25,2)	4 (3,4)	32 (26,9)	4 (3,4)
Hepatic	28 (23,5)	14 (11,8)	31 (26,1)	14 (11,8)
Pulmonary	7 (5,9)	1 (0,8)	8 (6,7)	1 (0,8)

Renal	7 (5,9)	2 (1,7)	9 (7,6)	2 (1,7)
Skin	42 (35,3)	5 (4,2)	46 (38,7)	5 (4,2)
Hypersensitivity /infusion reactions	4 (3,4)	0	3 (2,5)	0
<b>All-causality OESI within 100 days of last dose treated with or without immune-modulating medications</b>				
Encephalitis	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)
Myositis/rhabdomyolysis	2 (1,7)	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,8)
Pancreatitis	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)
Uveitis	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)



## Referencias

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) Disponible en: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_España\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf). Consultado en julio 2021.
2. Joaquín Cubiella, Mercè Marzo-Castillejo, Juan José Mascort-Roca, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. Gastroenterología y Hepatología. Volume 41, Issue 9, 2018, Pages 585-596, ISSN 0210-5705, <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.07.012>
3. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Disponible en: [https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2019/01/Actualizacion\\_Preencion\\_cancer\\_colorrectal\\_Semfyc.pdf](https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2019/01/Actualizacion_Preencion_cancer_colorrectal_Semfyc.pdf). Consultado en julio 2021.
4. 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.
5. 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.
6. García Alfonso, P. ¿Debe estandarizarse la detección de BRAF en CCR metastásico? *Rev. Cáncer (Madrid)*. 2020. Vol. 34, Supl. 1, pp. 56-57.
7. National Cancer Institute: surveillance, epidemiology and end results program. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>. Consultado en julio 2021.
8. Enfrentando una enfermedad altamente heterogénea. Ana Fernandez Montes, Miguel Ángel Núñez Viejo, Miguel Ángel Alonso Bermejo, Leticia Iglesias Rey, Noelia García Cid, Renata Carola Álvarez Llosa, Paula Sampedro Domarco, Lucía Roncero, Soledad García Cameselle, David Arias Ron. *Rev. Cáncer (Madrid)* Vol. 34, Supl. 1, pp. 48-50, 2020. Disponible en: <https://revisionesencancer2020.grupoaran.com/wp-content/uploads/2020/02/revista-revisiones-cancer-2020-ponencias.pdf>
9. Asociación Española contra el cáncer (AECC). Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/evolucion-cancer-colon>. Consultado en julio 2021.
10. Kim, E.R. y Kim, Y.H. Clinical Application of Genetics in Management of Colorectal Cancer. *Intest Res.* 2014; 12(3): 184-193.
11. Lindblom, A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. *Curr Opin Oncol*, 2001;13(1): 63-69
12. Al-Sohaily; Biankin A, Leong R, et al. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27: 1423-1431.
13. 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.
14. 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.
15. 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
16. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Consultado en julio 2021.
17. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwara 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.
18. Le et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.

19. Página Web. Disponible en [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34754-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34754-4/pdf). Consultado en julio 2021.
20. Ryan E, Sheahan K, Creavin B, Mohan HM, Winter DC. The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Aug;116:38-57. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.05.006. Epub 2017 May 20. PMID: 28693799. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28693799/>
21. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledezne JM, Maglente GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. Epub 2017 Jul 19. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):e510. PMID: 28734759; PMCID: PMC6207072. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28734759/>
22. EPAR de Opdivo® (Nivolumab). N° procedimiento: EMEA/H/C/xxxx/WS/1840. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Consultado en julio 2021.
23. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30(28):3499-506
24. 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>
25. Tougeron D, Sickersen G, Mouillet G, et al. Gastro-Entérologues Oncologues (AGEO). Predictors of disease-free survival in colorectal cancer with microsatellite instability: an AGEO multicentre study. *Eur J Cancer* 2015;51:925-34.
26. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509–20.
27. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet*. 2017;18(9):1182–91.
28. 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.
29. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT\\_1151024002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT_1151024002.pdf). Consultado en julio 2021.
30. M. A. Gómez España, J. Gallego, E. González Flores, J. Maurel, D. Páez, J. Sastre, J. Aparicio, M. Benavides, J. Feliu, R. Vera. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:46–54
31. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
32. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1151014001IP/1151014001IP\\_p.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1151014001IP/1151014001IP_p.pdf). Consultado en julio 2021.
33. Ficha técnica de Yervoy® (ipilimumab). Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/11698001/FT\\_11698001.html#5-propiedades-farmacol-gicas](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/11698001/FT_11698001.html#5-propiedades-farmacol-gicas). Consultado en julio 2021.
34. Hamanishi et al, 2007; Brahmer et al 2010; Pardoll, 2012; Wang et al, 2014; Das et al, 2015; Wei et al, 2018 y 2019.

35. Noura S, Ohue M, Shingai T, Fujiwara A, Imada S, Sueda T, Yamada T, Fujiwara Y, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O. Brain metastasis from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *J Surg Oncol*. 2012 Aug 1;106(2):144-8. doi: 10.1002/jso.23055. Epub 2012 Jan 27. PMID: 22287384.
36. Mongan JP, Fadul CE, Cole BF, Zaki BI, Suriawinata AA, Ripple GH, Tosteson TD, Pipas JM. Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin Colorectal Cancer*. 2009 Mar;8(2):100-5. doi: 10.3816/CCC.2009.n.016. PMID: 19423503.
37. Nivolumab with ipilimumab for previously treated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Technology appraisal guidance [TA716] Publicado: 28 Jul 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta716>
38. NHS Improvement. 2018/19 National Cost Collection data 2020. Disponible en: <https://improvement.nhs.uk/resources/national-cost-collection/#ncc1819>
39. Van Cutsem E, Bajetta E, Valle J, Köhne CH, Hecht JR, Moore M, et al. Randomized, placebo - controlled, phase III study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without PTK787/ZK 222584 in patients with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2004 - 10.
40. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-282-1>
41. IPT de pembrolizumab (Keytruda®) en cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) y deficiencia en reparación (dMMR). ([https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-100-2023-Keytruda-CCR\\_MSI-H-dMMR.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-100-2023-Keytruda-CCR_MSI-H-dMMR.pdf)).
42. Ficha técnica de Braftovi® (encorafenib). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181314002/FT\\_1181314002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181314002/FT_1181314002.html). Consultado en julio 2021.
43. 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.
44. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Volume 19: Issue 3. Online Fecha de publicación: 02 Mar 2021. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>
45. Schmoll HJ, Van cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. Esmoconsensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. octubre de 2012;23(10):2479-516.
46. Cunningham et al., 2004.D. Cunningham, Y. Humblet, S. Siena, D. Khayat, H. Bleiberg, A. Santoro, E. Van Cutsem. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 351 (4) (2004), pp. 337-345. DOI: 10.1056/NEJMoa033025
47. Ficha técnica de Erbitux® (cetuximab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04281003/FT\\_04281003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04281003/FT_04281003.html). Consultado en julio 2021.
48. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(14): 2311-9.
49. Ficha técnica de Vectibix® (panitumumab). Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_es.pdf). Consultado en julio 2021.
50. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 4 de octubre de 2010;28(31):4706-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6055>

51. Abad A, Figueras J, Valls C, Carrato A, Pardo F, Díaz-Rubio E, et al. Guidelines for the detection and treatment of liver metastases of colorectal cancer. Clin Transl Oncol [Internet]. 2007;9(11):723-30. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-39749193591&doi=10.1007%2Fs12094-007-0129-x&partnerID=40&md5=595568e4209339e1356d4f36d1827cff>
52. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626-34.
53. Ficha técnica de aflibercept. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112814001/FT\\_112814001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112814001/FT_112814001.html). Consultado en julio 2021.
54. Ficha técnica de Stivarga® (regorafenib). Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_es.pdf). Consultado en julio 2021.
55. Ficha técnica de Lonsurf® (Trifluridina y tipiracilo). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_es.pdf). Consultado en julio 2021.
56. 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):11-19.
57. Página Web Clinical Trials.gov. Ensayo CheckMate 8HW/ CA209-8HW. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04008030>. Consultado en julio 2021.
58. Página Web Clinical Trials.gov. Ensayo NIPISAFE/ NIPISAFE G-106. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/CT2/SHOW/NCT04730544>. Consultado en julio 2021.
59. Ficha técnica de Avastin® (bevacizumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf). Consultado en julio 2021.