

1. TÍTULO: Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o inestabilidad de microsatélites alta en situación irresecable o metastásico.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

- a. Nombre del fármaco: Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab (Yervoy®)
- b. Indicación: Cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, *microsatellite instability high*) o deficiencia del sistema reparador de apareamientos erróneos (dMMR, *mismatch repair deficiency*), que no hayan recibido previamente fármacos de inmunoterapia.
- c. Dosificación: 240 mg cada de nivolumab con 4 dosis de ipilimumab 1 mg/kg intravenosos cada 3 semanas 4 dosis las primeras 12 semanas, seguido de nivolumab 480 mg cada 4 semanas como monoterapia, hasta cumplir 2 años de tratamiento o antes si progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o decisión de interrupción del tratamiento.
- d. Biomarcador predictivo para la selección de paciente: Inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia del sistema reparador de apareamientos erróneos (dMMR).
- a. Aprobación EMA: 14 de noviembre 2024, ESMO-MCBS v1.1 score 4.
Aprobación FDA: 10 de julio 2018.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: marzo 2025.

4. INTRODUCCIÓN:

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercero en incidencia a nivel mundial en ambos sexos (1), y el segundo en mortalidad. En España, la incidencia estimada para el 2025 cifra en 44.573 los nuevo casos de cáncer de colon y recto, 30.311 para el colon y 14.262 para el recto (2). Una cuarta parte de los pacientes presentan enfermedad metastásica al debut, y un tercio de aquellos con diagnóstico en estadio precoz desarrollan metástasis en el seguimiento posterior, por lo que este tumor notifica altas tasas de mortalidad en situación avanzada.

El CCR metastásico (CCRm) presenta una alta heterogenidad molecular, con diferentes subtipos genéticos identificados por biomarcadores que los diferencian entre sí, y en ocasiones tienen un papel predictivo de respuesta a determinadas terapias. Es el caso de

aquellos tumores con deficiencia en el sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), cuya presentación está descrita en el 15% de todos los diagnósticos de CCR, pero tan solo el 4% en la presentación metastásica de debut. Esta característica molecular puede ser de origen hereditario (mutación de genes MMR en línea germinal, que predispone al síndrome de Lynch) o de origen esporádico, con alteración de la vía mediante mecanismo somático, siendo la hipermetilación del gen MLH1 o la mutación *BRAF* las alteraciones moleculares que se asocian (3).

El pronóstico de los pacientes con CCRm ha presentado una mejora en los últimos años gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos, con medianas de supervivencia que alcanzan los 30 meses reportados en ensayos clínicos, debiendo considerar la secuencia de tratamientos antineoplásicos como un *continuum of care* cuyos principales objetivos son aumentar la supervivencia global y mejorar la calidad de vida. En situación de primera línea disponemos de diferentes combinaciones de fármacos de quimioterapia (fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecan) con agente biológico (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) cuyo beneficio ha sido demostrado en ensayos clínicos, por lo que son las terapias recomendadas en las guías de práctica clínica (4-7).

Se sabe que los tumores con la característica molecular dMMR/MSI-H son menos sensibles a quimioterapia basada en fluoropirimidinas, por lo que estos pacientes presentan un peor pronóstico con las terapias estándar de las que disponemos hoy en día (8). El tratamiento con inhibidores del punto de control PD-1 y CTLA-4 se han probado como alternativa en estos casos, ya que la alta carga mutacional que caracteriza a los tumores con esta alteración molecular, puede predisponer a un mayor beneficio. Así, se ha ensayado el uso de nivolumab (NIVO, antiPD-1) en monoterapia o en combinación con ipilimumab (IPI, antiCTLA-4) en pacientes con CCRm dMMR/MSI-H refractarios a tratamientos convencionales en el estudio multicohorte CHECKMATE-142, mostrando unas tasas de respuesta del 51% para NIVO y del 65% para NIVO+IPI, siendo además duraderas en el tiempo, otorgando así una oportunidad para este subgrupo de pacientes (9, 10). Este mismo estudio multicohorte presentó en un subgrupo de pacientes en primera línea tasas de respuesta del 69% con la doble inmunoterapia (11). En el año 2020 se presentaron los datos del estudio KEYNOTE-177 (12), fase III que testa en pacientes con CCRm no tratados el fármaco antiPD-1 pembrolizumab (PEM) frente a la quimioterapia estándar (mFOLFOX6 o FOLFIRI con bevacizumab o cetuximab), con una significativa ventaja en supervivencia y tasa de respuestas, y un perfil de seguridad manejable, por lo que este fármaco consiguió la aprobación por parte de las agencias regulatorias para su uso en primera línea en este subgrupo de pacientes, respaldado como recomendación inicial en las principales guías de práctica clínica para pacientes con dMMR/MSI-H (4-7). Por ello es también aconsejable realizar en todos los pacientes con CCRm esta determinación molecular de cara a la selección de pacientes que se benefician de estos tratamientos.

En este documento se realiza la revisión de la indicación de NIVO+IPI en primera línea de tratamiento antineoplásico en base a los resultados del estudio fase III CHECKMATE 8HW, recientemente presentado y publicado, que compara la combinación de un fármaco antiPD-1 (NIVO) y antiCTLA-4 (IPI) frente al tratamiento con quimioterapia estándar en pacientes con CCRm dMMR/MSI-H (13, 14).

5. EFICACIA

La indicación de la combinación de NIVO+IPI como primera línea en pacientes con CCRm dMMR/MSI-H viene dada por los resultados del estudio CHECKMATE 8HW, ensayo fase III aleatorizado, abierto, multicéntrico e internacional, con 3 brazos, que explora la eficacia y seguridad de dos ramas experimentales, una con la combinación de NIVO+IPI (240 mg de nivolumab con 1 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas intravenosos durante 12 semanas, continuando con 480 mg de nivolumab cada 4 semanas) o con NIVO en monoterapia (240 mg intravenoso cada 2 semanas 6 dosis, luego 480 mg cada 4 semanas), frente a la rama control de quimioterapia convencional (QT, esquemas FOLFOX o FOLFIRI, con bevacizumab o cetuximab, a elección del investigador). Se permitió la inclusión de pacientes no tratados previamente o que hubieran llevado hasta 2 líneas de quimioterapia previa para enfermedad avanzada, siendo este subgrupo aleatorizado solamente a NIVO+IPI o NIVO. El tratamiento se administraba hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, decisión de retirada o un máximo de duración del tratamiento de 2 años en los brazos de NIVO+IPI o NIVO. Se permitía el *crossover* de los pacientes del brazo QT tras la confirmación centralizada de la progresión, a recibir NIVO+IPI (NIVO 240 mg cada 2 semanas + IPI 1 mg/kg cada 6 semanas durante 12 semanas, seguido de NIVO 480 mg cada 4 semanas + IPI 1 mg/kg cada 6 semanas).

Cabe señalar que la inclusión de pacientes se realizó en base al resultado molecular positivo de dMMR/MSI-H llevada a cabo por laboratorio local de los centros participantes (y posteriormente se confirmada en laboratorio central), y la aleatorización se realizaba en un ratio 2:2:1 a NIVO+IPI, NIVO o QT, respectivamente. El estudio tenía 2 co-objetivos primarios, en los pacientes con dMMR/MSI-H confirmados centralmente, siendo la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité independiente de acuerdo con criterios RECIST 1.1 de NIVO+IPI frente a QT para los pacientes en primera línea; y la SLP de NIVO+IPI frente a NIVO en aquellos pacientes de cualquier línea de tratamiento. Los objetivos secundarios de eficacia fueron la supervivencia global (SG), la SLP evaluada por el propio investigador, la SLP por comité central en todos los pacientes randomizados y tasa de respuesta objetiva (TRO) determinada por el comité evaluador central. Otros objetivos exploratorios son la seguridad y la calidad de vida mediante cuestionarios validados de la EORTC.

Los resultados se presentaron en dos publicaciones independientes, en relación a cada uno de los objetivos primarios. En la primera de las mismas, se presentó el análisis de la combinación de NIVO+IPI frente a QT (13) en 303 pacientes (255 confirmados como dMMR/MSI-H en estudio central). Se presentaron los datos tras 31,5 meses de seguimiento, con SLP muestra que a los 12 meses, se mantienen sin progresión el 79% de los pacientes en brazo NIVO+IPI vs. 21% de los pacientes con QT; y a los 24 meses, el 72% frente al 14%, respectivamente (figura 1). La media de SLP estimada es de 19,2 meses frente a 8,6 meses, representando una diferencia mayor a 10 meses, clínica y estadísticamente significativa con $p < 0,001$. Del mismo modo, la SLP del brazo experimental también superó a la del brazo control en todos los pacientes randomizados (objetivo secundario) (figura 2).

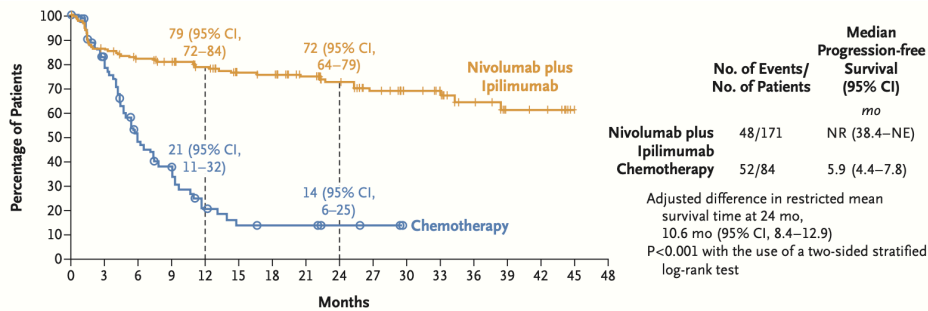


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la SLP para aquellos pacientes con dMMR/MSI-H confirmados centralmente, de IPI+NIVO frente a QT (objetivo primario) (13).

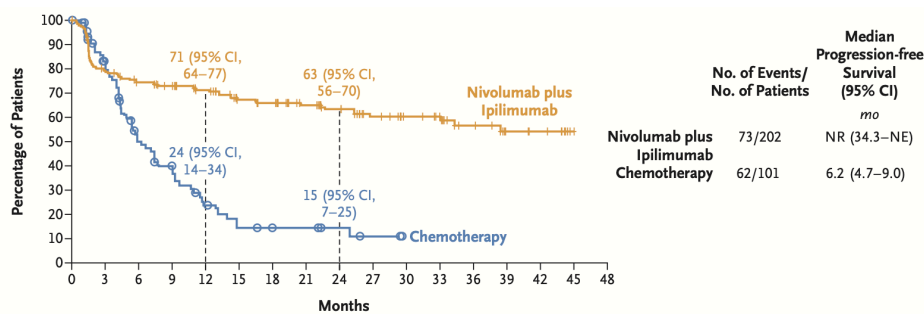


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la SLP en todos los pacientes randomizados, de IPI+NIVO frente a QT (objetivo secundario) (13).

En un análisis realizado con más tiempo de seguimiento (14) se reportó la mediana de SLP en el brazo de NIVO+IPI de 54,1 meses, significativamente mayor frente al brazo de QT que resultó 5,9 meses (HR 0,21, CI95% 0,14-0,31), lo que refuerza los resultados presentados previamente.

El análisis del otro objetivo primario del estudio (14) reporta los resultados de los pacientes asignados 1:1 al grupo de NIVO+IPI o NIVO en monoterapia, pudiendo ser una estrategia de primera línea o más avanzada (inclusión en este análisis de pacientes tras progresión a 2 líneas). Se incluyeron un total de 707 pacientes (con 354 en la combinación y 353 en la monoterapia). Tras un seguimiento de 47 meses, la mediana de SLP en el brazo de la combinación no fue alcanzada, frente a 39,3 meses en el brazo de NIVO (HR 0,62, 95% CI 0,48-0,81, p=0,0003, (figura 3). La proporción de pacientes vivos y sin progresión en el brazo de NIVO+IPI a los 12, 24 y 36 meses fue de 76%, 71% y 68% respectivamente; y para el brazo de NIVO la SLP a los 12, 24 y 36 meses fue de 63%, 56% y 51%. También se confirma esta ventaja en el análisis llevado a cabo en todos los pacientes randomizados (objetivo secundario), con una mediana de SLP de 54,1 meses vs. 18,4 meses, con HR 0,64 (figura 4).

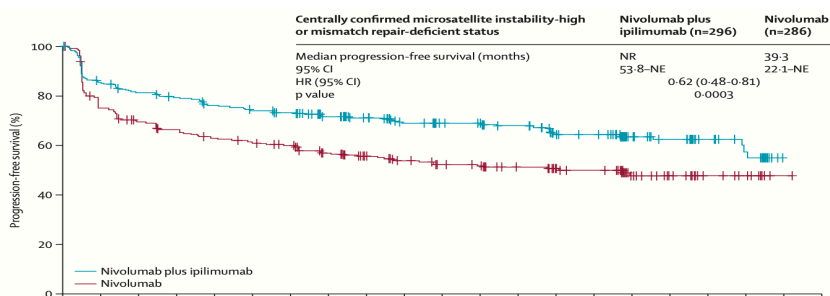


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para la SLP para aquellos pacientes con dMMR/MSI-H confirmados centralmente, de NIVO+IPI frente a NIVO (objetivo primario) (14).

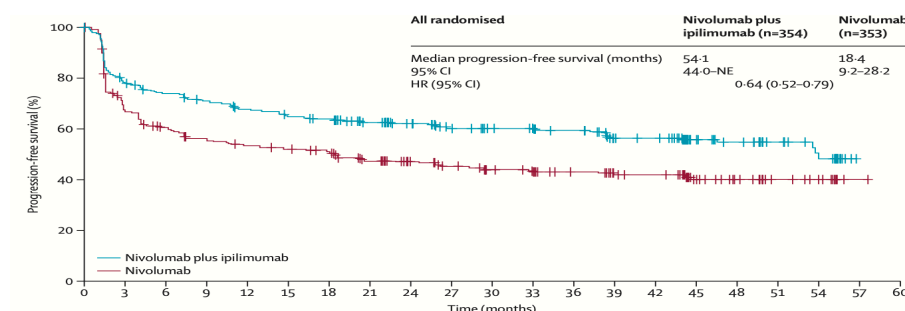


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para la SLP en todos los pacientes randomizados, de NIVO+IPI frente a NIVO (objetivo secundario) (14).

La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue de 71% para la combinación, y de 58% para nivolumab en monoterapia, siendo respuestas completas un 30% en el primer grupo, y un 28% en el segundo grupo. Respecto al análisis de la SG, no se ha presentado porque los datos todavía son inmaduros en cuanto a eventos ocurridos.

6. SEGURIDAD

El análisis de eventos adversos (EAs) en la comparación NIVO+IPI vs. QT muestra que la toxicidad del brazo experimental es manejable y sin impacto en la calidad de vida. En concreto, la doble combinación mostró un mejor perfil de seguridad, con tasa de EAs graves (grados 3-4) de 48%, frente al 67% del brazo control, con la mitad de discontinuaciones del tratamiento por razón de toxicidad (16% vs. 32%, respectivamente). Se reportaron 2 muertes atribuibles a efectos inmunomediados en el brazo de NIVO+IPI (1 miocarditis y 1 neumonitis).

En el segundo estudio reportado (14) la tasa de EAs graves (grados 3-4) fue de 48% en la combinación y de 43% en la monoterapia, siendo el prurito el más común. La tasa de discontinuación del tratamiento por EAs fue baja en ambas ramas, concretamente del 14% y 6%, respectivamente. En el grupo de NIVO hubo una muerte atribuible a toxicidad inmunomediada, en forma de neumonitis.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

La combinación de NIVO+IPI demuestra en el estudio CHECKMATE 8HW un importante beneficio en eficacia, significativo tanto a nivel clínico como estadístico, en primera línea de cáncer de colorrectal irresecable y metastásico dMMR/MSI-H, siendo este ensayo clínico el primer fase III randomizado que así lo demuestra frente a la QT estándar.

Los resultados de este estudio han sido considerados por la ESMO para la valoración del beneficio clínico según escala ESMO versión 1.1 (ESMO-MCBS v1.1), formulario 2b, con un score de magnitud 4. Esta puntuación ha sido obtenida gracias al dato de ganancia >21 meses en la mediana de SLP y un 58% en la SLP a los 24 meses (3 puntos) frente a QT, consiguiendo 1 punto extra con el ajuste a ganancia del objetivo primario tras un mayor seguimiento, indicando así la existencia de un beneficio significativo a largo plazo.

La combinación NIVO+IPI ha sido aprobada por la EMA para la indicación de su uso en primera línea en aquellos pacientes con cáncer colorrectal irresecable o metastásico dMMR/MSI-H, tras la evaluación de los resultados de este estudio y adopción de opinión positiva por parte del CHMP (Comité for Medicinal Products in Human Use) el 14 de noviembre del 2024.

Las guías de práctica clínica de las principales Sociedades Científicas han incluido la recomendación de su uso en esta indicación. En concreto, a nivel europeo, las ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guidelines han modificado su recomendación en primera línea, posicionando la combinación de NIVO+IPI con nivel de recomendación I-A para aquellos pacientes en esta situación clínica con la alteración molecular dMMR/MSI-H (15). Por su parte, las guías NCCN, más de uso y aplicación en ambiente norteamericano, recomienda para la primera línea de estos pacientes el uso de la inmunoterapia, proponiendo la combinación de IPI+NIVO como una de las opciones a considerar, además de monoterapia.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los resultados del estudio CHECKMATE 8HW demuestran que la combinación de NIVO+IPI en pacientes con CCR avanzado (irresecable y metastásico) dMMR/MSI-H en primera línea es segura y eficaz, evidenciando un beneficio clínico en base a los resultados de SLP, objetivo principal del estudio, frente al tratamiento estándar de QT con agente biológico. Además, uno de los brazos incluye NIVO en monoterapia, frente al que la combinación también aporta ganancia en SLP sin mayor toxicidad significativa asociada.

Hasta el momento el único fármaco de inmunoterapia aprobado en esta indicación es Pembrolizumab (PEM), tras los resultados del estudio KEYNOTE-177 (13), ensayo clínico fase III en el que, PEM frente a QT demuestra una ganancia en SLP (16,5 meses vs. 8,2 meses (HR 0,60, IC 95% 0,45-0,80; p=0,0002), y en TRO (45,8% vs. 33,1%, respectivamente, con un 17,6% vs. 4,5% de respuestas completas). Con estos resultados, PEM es considerado hasta ahora el estándar para primera línea de CCRm dMMR/MSI-H. Sin embargo, un cruce inicial en las curvas de Kaplan-Meier muestran un subgrupo de pacientes perjudicados por el uso de inmunoterapia en las primeras semanas. Las posibles causas son la posibilidad de errores en la determinación molecular (estimado en un 10-15% de los casos) realizada a nivel local en este estudio frente a laboratorio central, a posibles

fenómenos de pseudoprogresión en la evaluación radiológica y a la existencia de mecanismos de resistencia primaria a inmunoterapia en estos pacientes.

Por otro lado, la combinación NIVO+IPI se había probado en el contexto del CCRm dMMR/MSI-H en el estudio CHECKMATE-142 (10), ensayo fase II multicohorte no randomizado que evalúa la eficacia y seguridad de la doble inmunoterapia mostrando resultados prometedores con una TRO (65%) y una SLP a los 24 meses del 60%, y del 53% a 48 meses, con una SG del 74% a los 24 meses y 70,5% a los 48 meses, datos en la cohorte de pacientes pretratados (76% > 2 líneas). Este estudio también incluía una cohorte de 45 pacientes en los que se probó NIVO+IPI en primera línea (11), que mostró una TRO del 69% (13% respuestas completas), y datos de SLP y SG a los 24 meses del 74% y 79%, respectivamente. Estos resultados son confirmados en el ensayo clínico III CHECKMATE 8HW, fase III frente al tratamiento estándar (QT).

Por todo lo explicado previamente, debe considerarse el uso de la combinación de inmunoterapia NIVO+IPI como una opción de tratamiento para aquellos pacientes diagnosticados de CCRm dMMR/MSI-H en primera línea. Se trata de una terapia aprobada por las agencias regulatorias para pacientes con un biomarcador predictivo de respuesta, lo que debe interpretarse como una ventaja alineada con el concepto de Oncología de Precisión. Sus resultados en eficacia muestran impacto en beneficio por sus datos en SLP y TRO frente a QT, sin perjuicio de una mayor toxicidad. El uso de monoterapia con NIVO o PEM (este último es el tratamiento estándar a día de hoy) son opciones válidas, con resultados de beneficio frente a quimioterapia. Sin disponer hoy en día de herramientas validadas para la individualización de la selección, se sugiere que existe un subgrupo con mayor beneficio de la combinación que de la monoterapia, y otros pacientes que con la monoterapia obtuviesen un resultado adecuado evitando así la mayor la toxicidad de la combinación, quedando esta cuestión sin contestar con los datos disponibles hoy en día. En la práctica clínica, debemos contemplar las diferentes opciones para pacientes dMMR/MSI-H, siendo también una de ellas la quimioterapia con anticuerpo biológico para pacientes que presenten contraindicación al uso de cualquier inmunoterapia.

9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024 Jan-Feb;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820. Epub 2024 Jan 17. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2024 Mar-Apr;74(2):203.
2. Las cifras del cancer en España 2025. www.seom.org.
3. Funkhouser WK Jr, Lubin IM, Monzon FA, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2012 Mar-Apr;14(2):91-103.
4. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):10-32.
5. Fernández Montes A, Alonso V, Aranda E, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023 Sep;25(9):2718-2731.
6. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):678-700.

7. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 1.2025). https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
8. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res. 2014 Oct 15;20(20):5322-30.
9. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1182-1191.
10. André T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1052-1060.
11. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol. 2022 Jan 10;40(2):161-170.
12. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.
13. Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2024 Nov 28;391(21):2014-2026.
14. André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025 Feb 1;405(10476):383-395.
15. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Jan;34(1):10-32. ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline, v1.2 September 2024.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS:

El/La autor/a de este documento declara los siguientes conflictos de interés:

- Consultoría: Pfizer, Servier, Bayer.
- Ponencias: Rovi, LEO Pharma, Roche, BMS, MSD, Amgen, Merck, Servier, Kiowa-Kirin, Astra Zeneca.