

1. **TÍTULO: Pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)**
2. **RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**
 - a. Nombre del fármaco: pembrolizumab, Keytruda®.
 - b. Indicación: Cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H, por sus siglas. e inglés) o deficiencia del sistema reparador de apareamientos erróneos (dMMR, por sus siglas en inglés), que no hayan llevado tratamiento previo para enfermedad metastásica.
 - c. Dosificación: 200mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas intravenoso (i.v.) hasta progresión o toxicidad.
 - d. Biomarcador predictivo: Alta inestabilidad de microsatélites o deficiencia del sistema reparador de apareamientos erróneos.
 - e. Aprobación EMA: 21 de enero de 2021, ESMO-MCBS v1.1 Formulario 2b. Aprobación FDA: 29 de junio de 2020.
3. **FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME:** marzo 2022
4. **INTRODUCCIÓN**

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar a nivel mundial en términos de incidencia, con una incidencia estimada en el año 2000 de 1.931.590 casos y el segundo en términos de mortalidad en todo el mundo¹. En España la incidencia estimada en el año 2022 es de 43.398 casos, 28.706 tumores en colon y 14.664 en recto². Alrededor del 25% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los pacientes con enfermedad limitada inicialmente desarrollarán metástasis con posterioridad, lo que explica las altas tasas de mortalidad notificadas para este tipo de tumores.

El CCR se define clínicamente por su origen en el colon o el recto, pero es una enfermedad muy heterogénea. Un subgrupo genético de CCR bien descrito son los tumores con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o alta inestabilidad de microsatélites (por sus siglas en inglés, dMMR o MSI-H respectivamente) que suponen el 15% de todos los pacientes con CCR y el 4% de los pacientes con CCRm. Existen dos formas de cáncer colorrectal MSI-H: el tipo hereditario, causado por la deficiencia del sistema MMR resultante de una mutación en la línea germinal de los genes MMR que predispone al síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico, síndrome de cáncer de colon hereditario más común; y la forma esporádica, que está relacionada con la inactivación somática de la misma

vía, más comúnmente a través de la hipermetilación (inactivación epigenética) del gen MLH1, que da lugar al CCR esporádico MSI/dMMR³.

El manejo de los pacientes con CCRm ha mejorado claramente durante los últimos años con una supervivencia media que ahora alcanza los 30 meses en los ensayos clínicos. El tratamiento de los pacientes con CCRm debe considerarse como un cuidado continuo en el que los objetivos del tratamiento son la prolongación de la supervivencia, la mejora de los síntomas relacionados con el tumor y el mantenimiento de la calidad de vida. El tratamiento de primera línea se basa en una combinación de quimioterapia en asociación con un agente biológico, ya sea un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) (Bevacizumab) o al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) (cetuximab o panitumumab). Las combinaciones de quimioterapia incluyen dobletes basados en una fluoropirimidina (5-fluorouracilo o capecitabina) y oxaliplatino o irinotecan o la combinación de los 3 fármacos⁴.

La creciente evidencia sugiere que los tumores MSI-H/dMMR son menos sensibles a la quimioterapia convencional, pero la literatura hasta la fecha no ha sido concluyente, y la quimioterapia sigue siendo el estándar de tratamiento para pacientes con CCRm con MSI-H/dMMR⁵⁻⁷. El análisis conjunto de cuatro estudios de fase 3 en pacientes con CCRm tratados con quimioterapia de primera línea, demostró que la mediana de la SLP y la SG eran significativamente peores para los pacientes con CCR MSI-H/dMMR frente a los pacientes con CCRm MSS/pMMR (SLP: HR=1,33; 95% CI:1,12-1,57; OS: HR=1,35; 95% CI:1,13-1,61)⁵.

El tratamiento con anti-PD-1 ha surgido como una terapia altamente eficaz para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico MSI-H/dMMR refractario a las combinaciones de quimioterapia estándar. El inhibidor de PD-1 pembrolizumab demostró una respuesta duradera en algunos pacientes con CCRm MSI-H/dMMR previamente tratados, un hallazgo que contribuyó a la aprobación por parte de la FDA de pembrolizumab para pacientes con CCRm MSI-H/dMMR refractarios al tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán⁸⁻¹⁰. Nivolumab en monoterapia o asociado a ipilimumab también ha demostrado tasas de respuesta del 54% y del 65% duraderas y sin alcanzar medianas de SLP ni SG en este subgrupo de pacientes tras progresión a 1L de quimioterapia estándar en el estudio fase II multicohorte no randomizado CHECKMATE 142¹¹⁻¹² y también están aprobados por la FDA en el mismo subgrupo de pacientes. Recientemente se han publicado los resultados de la rama de este estudio que asocia nivolumab e ipilimumab en primera línea de tratamiento del CCRm H-MSI/dMMR¹³. Con un seguimiento de 29 meses se objetiva una tasa de respuestas del 69 % (13% respuestas completas) sin que se haya alcanzado la mediana de duración de la respuesta ni las medianas de SLP ni SG. Estos resultados han llevado al desarrollo de estudios randomizados actualmente en marcha que comparan nivolumab frente a nivolumab e ipilimumab y quimioterapia estándar en 1L de tratamiento (NCT04008030).

En este documento se va a revisar la indicación de pembrolizumab en primera línea de tratamiento en base a los resultados del estudio Fase III KEYNOTE-177 que compara el tratamiento con pembrolizumab frente al tratamiento con quimioterapia basada en FOLFOX o FOLFIRI sola o combinada con cetuximab o bevacizumab, en pacientes con CCRm con H-MSI/dMMR en primera línea de tratamiento¹⁴.

5. EFICACIA

La indicación de pembrolizumab en primera línea de tratamiento de pacientes adultos con CCRm H-MSI/dMMR se basa en los resultados de un único estudio pivotal, KEYNOTE-177, fase 3, abierto de 2 brazos, aleatorizado (1:1), multicéntrico e internacional que evalúa la eficacia y seguridad de la monoterapia con pembrolizumab (200 mg i.v. cada 3 semanas) frente a la quimioterapia estándar (mFOLFOX6 o FOLFIRI solos o en combinación con bevacizumab o cetuximab) como tratamiento de primera línea en CCR estadio IV con H-MSI/dMMR confirmado localmente¹⁴. Los pacientes aleatorizados al brazo de control tenían la opción de recibir pembrolizumab tras la progresión de la enfermedad a la quimioterapia.

En 2020 se publicaron los datos correspondientes al segundo análisis intermedio (IA2), 24 meses después de que se aleatorizase el último paciente y después de que se hubiesen producido 195 eventos de SLP¹⁴. En este análisis, se reportaron los resultados finales de SLP y provisionales para SG. En ASCO de 2021 se presentaron los datos finales de SG, previstos cuando se hubiesen producido 190 eventos de SG o 12 meses después del IA2. El corte de datos para el análisis final fue el 19 de febrero de 2021, 12 meses después del IA2¹⁵.

Fase inicial de tratamiento:

- Brazo experimental: Pembrolizumab 200 mg IV administrado cada tres semanas durante 35 ciclos (2 años).
- Brazo de control: A elección del investigador, uno entre siguientes regímenes: mFOLFOX6 (asociado o no a bevacizumab o cetuximab) o FOLFIRI (asociado o no a bevacizumab o cetuximab)

Podía interrumpirse el tratamiento con pembrolizumab en pacientes con respuesta completa (RC) después de al menos 8 ciclos, y al menos 2 tratamientos más allá de la fecha en que se informó la RC inicial.

Durante el estudio, los pacientes podían someterse a la resección del tumor primario y de la metástasis con intención curativa si se consideraban elegibles según el criterio del centro. Tras la cirugía, podían reanudar el mismo tratamiento preoperatorio cuando fuese clínicamente apropiado.

Fase de cruzamiento (brazo de quimioterapia estándar):

Los pacientes en el brazo de quimioterapia con progresión documentada por RECIST 1.1 confirmada por revisión central independiente enmascarada (RCIE) podían ser elegibles para el cruzamiento a pembrolizumab (hasta 17 ciclos). También los pacientes sometidos a cirugía que progresasen tras la intervención.

Objetivos

Objetivos primarios

- Supervivencia Libre de progresión (SLP) según RECIST 1.1 evaluada por RCIE.
- Supervivencia Global (SG). Para la significación de la SG, el valor p debía cumplir un α preespecificado de 0,0246 (unilateral). Se realizaron análisis de sensibilidad para ajustar el efecto cruzado.

Objetivos secundarios

- Tasas de respuesta global (TRO) según RECIST 1.1 evaluada por RCIE.
- Evaluar el perfil de seguridad y tolerabilidad.

Objetivos exploratorios

- Duración de la respuesta (DdR) según RECIST 1.1 evaluada por RCIE.
- SLP en la siguiente línea de tratamiento (SLP2).
- SLP según criterios de respuesta relacionados con inmunoterapia (irRECIST, immune-related response criteria, por sus siglas en inglés) por RCIE.
- Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-CR29
- Evaluar la tasa de conversión quirúrgica entre los pacientes tratados con pembrolizumab en comparación con la quimioterapia estándar

Se consideró que el estudio cumplía su objetivo principal si pembrolizumab era superior a la quimioterapia estándar en cualquiera de los 2 objetivos primarios.

Resultados

Reclutamiento

307 pacientes (153 en el brazo de pembrolizumab y 154 en el brazo de quimioterapia) fueron aleatorizados en 120 centros en 23 países (Australia, Europa, Asia, América, Sudáfrica).

La duración media del seguimiento en el análisis final fue de 44.5 meses (36.0-36.0) y 44.4 meses (36.2-58.6) en los grupos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente¹⁴.

Características basales de los pacientes

Las características basales demográficas en general, estaban bien equilibradas entre los grupos, excepto el sexo, el PS, la afectación hepática y el estado mutacional (diferencias > 5%)¹⁵.

La duración media de exposición al tratamiento fue de 11,1 meses (rango, 0,0 a 30,6) en el brazo de pembrolizumab y 5,7 meses (rango, 0,1 a 39,6) en el brazo de quimioterapia. Un total de 57 pacientes en el brazo de pembrolizumab completó los 35 ciclos de tratamientos; 2 pacientes en el brazo de pembrolizumab y 6 en el de quimioterapia todavía estaba recibiendo tratamiento¹⁴.

Resultados de eficacia

Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar (ITT). Un total de 153 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 143 en la quimioterapia grupo habían recibido al menos una dosis del tratamiento (población tratada).

Objetivos primarios (dual)

- **Supervivencia libre de progresión (SLP)**

En el análisis final de SLP, pembrolizumab demostró una mejora estadísticamente y clínicamente significativa en el SLP en comparación con la quimioterapia¹⁴.

La mediana de SLP fue de 16,5 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,4 a 32,4) con pembrolizumab y de 8,2 meses (IC del 95%, 6,1 a 10,2) con quimioterapia (Figura 1). Este resultado supone el cumplimiento del criterio estadístico preespecificado de superioridad de pembrolizumab frente a QT (HR, 0,60; IC del 95%, 0,45 a 0,80; P = 0,0002).

El porcentaje estimado de pacientes vivos y libres de progresión a los 12 meses y a los 24 meses fueron 55,3% (IC del 95%, 47,0 a 62,9) y 48,3% (IC del 95%, 39,9 a 56,2), en el brazo de pembrolizumab y 37,3% (IC del 95%, 29,0 a 45,5) y 18,6% (IC del 95%, 12,1 a 26,3), en el brazo de quimioterapia.

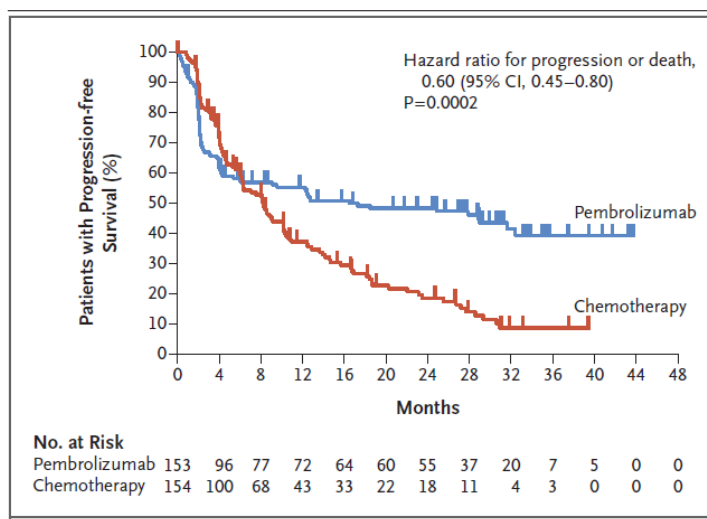


Figura 1: Kaplan Meier para la SLP (análisis primario) según RECIST 1.1 (población ITT)¹⁴.

- **Supervivencia Global (SG)**

En el momento del análisis final, habían ocurrido 140 eventos de los 190 eventos necesarios para el análisis final de SG (62 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 78 pacientes en el grupo de quimioterapia). La HR para la SG favoreció a pembrolizumab frente a la quimioterapia, con una tendencia a la reducción del riesgo de muerte (HR 0,74; IC 95%, 0,53-1,03; P=0,0359; mediana no alcanzada frente a 36,7 meses); aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística preestablecida¹⁵ (Figura 2).

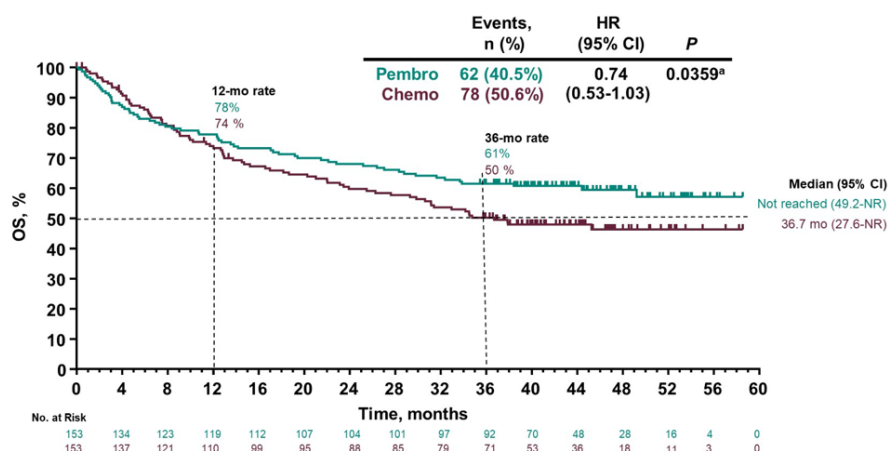


Figura 2: Kaplan-Meier de SG en la población por ITT¹⁵

Como se ha observado repetidamente con los anti-PD(L)1 frente a la quimioterapia, se observa un cruce inicial de las curvas de supervivencia global hasta el mes 8, después de lo cual las curvas divergen (una diferencia de entre el 5 y el 10% a favor del brazo de pembrolizumab). Las HR fueron mayores en el brazo de pembrolizumab en comparación con el brazo de quimioterapia durante los primeros 4 meses. Las características basales de los 32 participantes (19 en el grupo de pembrolizumab y 13 en el grupo de quimioterapia) con eventos de SG temprana en los primeros 4 meses mostraron una mayor proporción de participantes con presencia de metástasis hepáticas o

pulmonares, edad superior a 70 años y valor de CEA inicial elevado en el grupo de pembrolizumab. Sin embargo, debido al limitado número de pacientes, no es posible definir claramente una o más características como factores de riesgo de muerte temprana con pembrolizumab¹⁶.

Se produjo una tasa de cruzamiento a una terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1 del 60% en la población por intención de tratar. 56 de los 154 pacientes (36%) asignados al brazo de quimioterapia, recibieron un tratamiento con pembrolizumab tras la progresión de la enfermedad. 37 pacientes adicionales (24%) en el grupo de quimioterapia recibieron un tratamiento anti-PD-1 o terapias anti-PD-L1 fuera del ensayo. Así mismo se observa un plateau en las curvas de SG en ambos brazos, característico de los estudios con inmunoterapia, probablemente en relación con el tratamiento con pembrolizumab (hasta el 59% en la rama de quimioterapia tras la progresión).

A pesar de la falta de significación en la SG, el ensayo cumplió su objetivo principal, ya que sólo era necesario que pembrolizumab fuera superior a la quimioterapia en una de las 2 variables principales.

Análisis de subgrupos

SLP por subgrupos

La supervivencia libre de progresión fue consistentemente más larga con pembrolizumab que con quimioterapia en todos los subgrupos preespecificados (Figura 3). Los resultados de los análisis de sensibilidad para la SLP fueron consistentes con los resultados del IA2 (con HR entre 0,60 y 0,62). La presencia de metástasis hepáticas y pulmonares y el estado de RAS mutado podrían identificar subgrupos con un menor beneficio en SLP con el tratamiento con pembrolizumab. Por desgracia el estado mutacional de RAS/BRAF no se determinó en casi el 30% de los participantes.

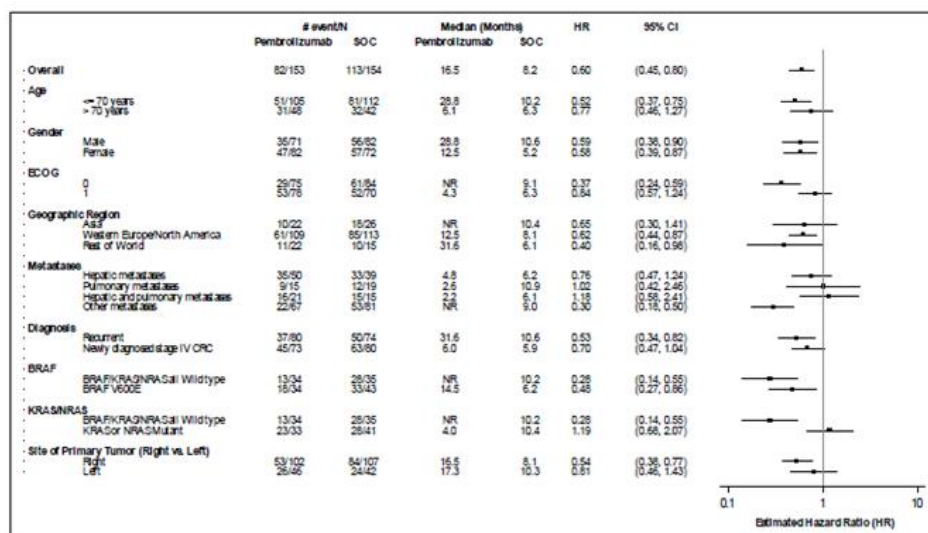


Figura 3: Análisis de SLP según RECIST 1.1 por RCIE por subgrupos, en la población por ITT¹⁶.

SG por subgrupos

Los resultados del análisis de sensibilidad para la SG ajustado al cruce de pacientes, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis final de SG¹⁵ (Figura 4).

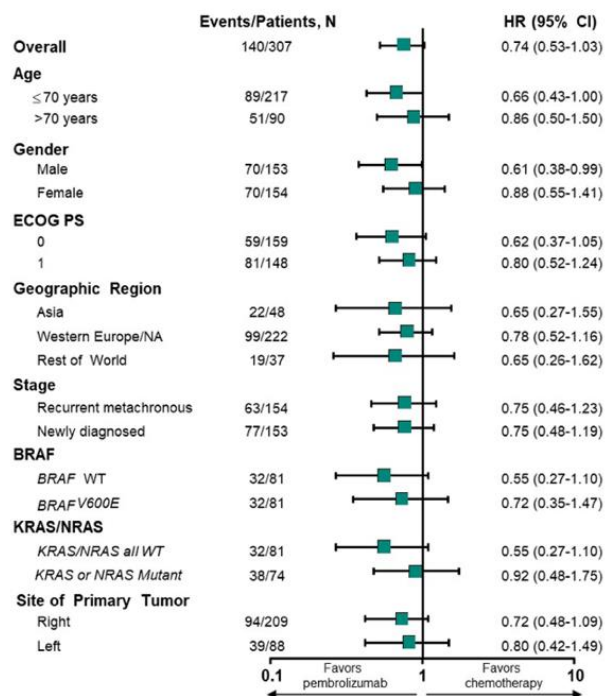


Figura 4: Análisis de SG por subgrupo en la población ITT (KEYNOTE-177)¹⁵

Objetivos secundarios

Tasas de Respuestas Objetivas (TRO)

Aunque no se alcanzó la significación estadística, se observó una TRO en el 45.1% de los pacientes del brazo de pembrolizumab (IC del 95%, 35,8 a 52,0) en comparación con el 33,1% del brazo de quimioterapia (IC del 95%, 25,8 a 41,1), incluyendo una mayor tasa de respuestas completas (13.1% frente al 3.9%). El porcentaje de pacientes con progresión de la enfermedad fue mayor en el brazo de pembrolizumab que en el brazo de quimioterapia (29,4% frente a 12,3%). El abandono del tratamiento fue la principal causa del mayor número de pacientes que no fueron evaluados para una mejor respuesta o no se realizó una evaluación radiológica en el brazo de la quimioterapia (19 vs 9 pacientes)¹⁵.

	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapy N = 154
ORR, n (%)	69 (45.1) ^a	51 (33.1)
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	20 (13.1) ^b	6 (3.9)
Partial response	49 (32.0) ^c	45 (29.2)
Stable disease	30 (19.6)	65 (42.2)
Disease control rate (CR+PR+SD)	99 (64.7)	116 (75.3)
Progressive disease	45 (29.4)	19 (12.3)
Not evaluable	3 (2.0)	2 (1.3)
No assessment	6 (3.9)	17 (11.0)
Median duration of response (range), mo	NR (2.3+ to 53.5+)	10.6 (2.8 to 48.3+)
≥ 24 months response duration, %	83.5	33.6

^aORR 43.8%; ^bCR rate 11.1%; ^cPR rate 32.7% at IA2 (data cut-off 19Feb2020).
Data cut-off: 19Feb2021.

Tabla 1: Acción antitumoral en la población ITT del estudio KN-177¹⁵

Objetivos exploratorios

Duración de la respuesta (DdR)

De los pacientes que tuvieron una respuesta completa o parcial, el 83% de los pacientes en el brazo de pembrolizumab seguían en respuesta al tratamiento a los 24 meses, en comparación con el 35% de los pacientes en el brazo de quimioterapia. La mediana de DdR no se había alcanzado (rango, 2,3+ a 41,4+, indicando el signo '+' que no hay progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación) en el grupo de pembrolizumab y fue de 10,6 meses (rango, 2,8 a 37,5+) en el brazo de quimioterapia¹⁴.

Como se ha observado en otras indicaciones, pembrolizumab parece inducir respuestas prolongadas y profundas en los pacientes que responden.

SLP2: Supervivencia Libre de Progresión en la siguiente línea de tratamiento

En el análisis final, pembrolizumab demostró una mejora clínicamente significativa en la SLP2 en pacientes con CCRm H-MSI con una mediana de SLP de 54.0 meses en el brazo de pembrolizumab en comparación con 24.9 meses para el brazo de quimioterapia; HR 0.61 (95% IC 0.44-0.83), por lo que no se espera que pembrolizumab se asocie con un efecto perjudicial con respecto a las terapias posteriores (Figura 5)¹⁵.

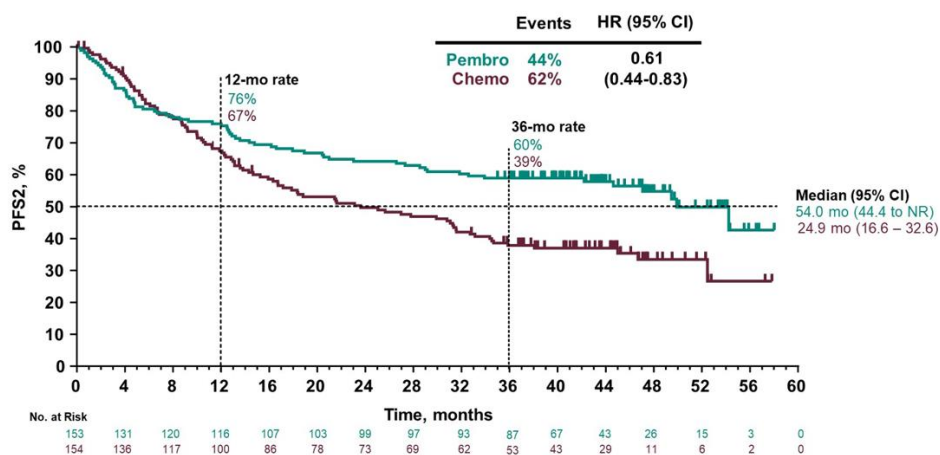


Figura 5: Kaplan-Meier de la SLP2¹⁵.

Resultado reportado por el paciente (PRO)¹⁷

Las puntuaciones iniciales del estado de salud general/calidad de vida fueron similares entre los grupos de tratamiento. En la semana 18 preespecificada, el cambio medio en el estado de salud general/puntuación de calidad de vida desde el inicio mostró una mejoría (media LS = 3,33 puntos [IC del 95%: -0,05, 6,72]) en el grupo de pembrolizumab, y una disminución (media LS = - 5,63 puntos [IC del 95%: -9,32, -1,94]) en el grupo SOC. La diferencia en las medias LS entre pembrolizumab y el grupo SOC en la semana 18 fue de 8,96 puntos (IC del 95%: 4,24; 13,69; p nominal bilateral = 0,0002, no ajustado por multiplicidad)¹⁷.

En la población PRO FAS (Full Analysis Set) con unas evaluaciones iniciales, basadas en el cuestionario EORTC QLQ-C30, se observó una prolongación en el tiempo hasta el deterioro en el estado de salud general / puntuación de calidad de vida para los pacientes del brazo de

pembrolizumab en comparación con los del brazo de quimioterapia estándar, (HR 0,61; IC del 95%: 0,38 -0,98; nominal unilateral p = 0,0195, no ajustado por multiplicidad) (Figura 6 y 7).

Figure: Mean Change from Baseline and 95% CI for the EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL Over Time (FAS Population with Baseline and Post-Baseline Assessment)

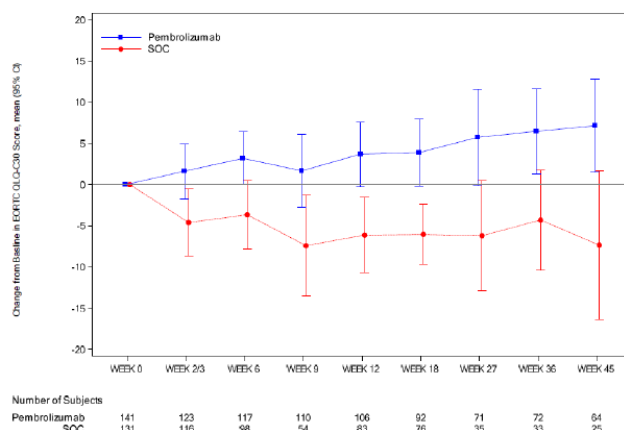


Figura 6: Resultados cuestionario EORTC QLQ-C30¹⁷

Figure: Kaplan-Meier Estimates of Time to Deterioration for EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL (FAS Population with Baseline)

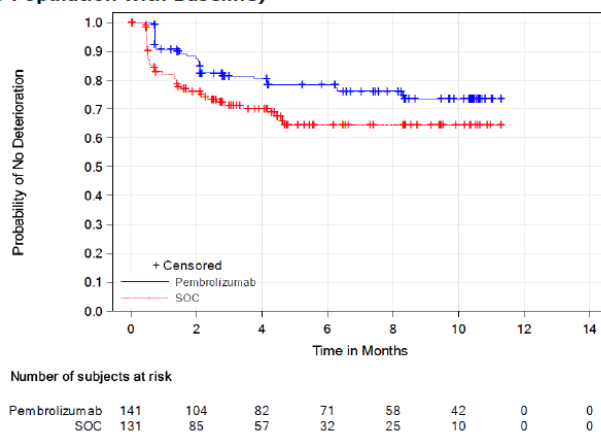


Figura 7: Kaplan-Meier tiempo hasta deterioro en el cuestionario EORTC QLQ-C30¹⁷

En el brazo de pembrolizumab se vio una mayor proporción de pacientes con una mejora en el estado de salud global/puntuación de CdV y en todas las puntuaciones de funcionamiento y síntomas (excepto insomnio) en comparación con los del grupo SOC, mientras que en el brazo de quimioterapia se observó una mayor proporción de pacientes con deterioro en el estado de salud /puntuación de CdV y en todas las puntuaciones de funcionamiento y síntomas en comparación con los del brazo de pembrolizumab.

6. TOXICIDAD

Se evaluó la seguridad en la población tratada (pacientes aleatorizados y recibieron al menos una dosis de la medicación del ensayo).

La mediana de la duración de la exposición al tratamiento fue de 11,1 meses (rango 0,0 a 30,6) en el grupo de pembrolizumab y 5,7 meses (rango, 0,1 a 39,6) en el grupo de quimioterapia.

Los eventos adversos (EA) ocurrieron en 149 de 153 pacientes (97%) en el brazo de pembrolizumab y en 142 de 143 pacientes (99%) en el brazo de quimioterapia. Los EA G>2 ocurrieron en 86 pacientes (56%) en el brazo de pembrolizumab en comparación con 111 (78%) en el brazo de la quimioterapia estándar. Los EA más comunes fueron disminución del recuento de neutrófilos (0% frente a 17%), neutropenia (0% frente a 15%) y diarrea (6% vs.11%).

Un total de 21 pacientes (14%) en el brazo de pembrolizumab y 17 (12%) en el brazo de quimioterapia interrumpieron el tratamiento debido a EAs. Los EAs G 5 ocurrieron en 6 pacientes (4%) en el brazo de pembrolizumab y en 7 pacientes (5%) en el brazo de quimioterapia¹⁴.

Los EA atribuidos al tratamiento por el investigador ocurrieron en 122 pacientes (80%) en el brazo de pembrolizumab en comparación con 141 (99%) en el brazo de quimioterapia. Los EA G>2 relacionados con el tratamiento ocurrieron en 33 pacientes (22%) y 94 pacientes (66%), respectivamente, incluida una muerte en el grupo de quimioterapia (Tabla 2)¹⁴.

Los EA inmunomediados y las reacciones a la infusión ocurrieron en 47 pacientes (31%) en el brazo de pembrolizumab en comparación con 18 (13%) en el brazo de quimioterapia. Se produjeron acontecimientos de interés de G 3-4 en 14 pacientes (9%) y 3 pacientes (2%), respectivamente, con colitis (3%) y hepatitis (3%) en el grupo de pembrolizumab y reacciones a la perfusión (1%) y reacciones cutáneas graves (1%) en el grupo de quimioterapia. No se observaron EA G5 inmunomediados.

El perfil de seguridad de pembrolizumab en el estudio KN177 es consistente con el observado en otros tumores. Con la excepción de las infusiones o EA inmunomediados relacionados, la quimioterapia se asoció con más EA G>2, incluida una muerte relacionada con el tratamiento¹⁴.

Events, n (%)	Pembrolizumab N = 153		Chemotherapy N = 143	
	Any	Grade ≥3	Any	Grade ≥3
Any adverse event	149 (97)	86 (56)	142 (99)	111 (78)
Treatment-related adverse event*	122 (80)	33 (22)	141 (99)	94 (66)
Diarrhea	38 (25)	3 (2)	75 (52)	14 (10)
Fatigue	32 (21)	3 (2)	63 (44)	13 (9)
Pruritus	21 (14)	0	7 (5)	1 (1)
Nausea	19 (12)	0	79 (55)	3 (2)
Aspartate aminotransferase increased	17 (11)	2 (1)	7 (5)	1 (1)
Rash	17 (11)	1 (1)	11 (8)	1 (1)
Arthralgia	16 (11)	0	2 (1)	0
Hypothyroidism	16 (11)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	15 (10)	3 (2)	10 (7)	1 (1)
Decreased appetite	12 (8)	0	49 (34)	3 (2)
Asthenia	11 (7)	0	25 (17)	5 (3)
Anemia	9 (6)	2 (1)	17 (12)	7 (5)
Stomatitis	8 (5)	0	43 (30)	6 (4)
Alopecia	5 (3)	0	28 (20)	0
Vomiting	5 (3)	0	40 (28)	5 (4)
Dizziness	4 (3)	0	15 (10)	0
Mucosal inflammation	4 (3)	0	25 (17)	1 (1)
Peripheral neuropathy	1 (1)	0	25 (17)	1 (1)
Decreased neutrophil count	1 (1)	0	33 (23)	24 (17)
Neutropenia†	0	0	30 (21)	22 (15)
White blood cell count decreased	1 (1)	0	17 (12)	6 (4)
Epistaxis	0	0	20 (14)	0
PPE syndrome	0	0	25 (17)	1 (1)
Peripheral sensory neuropathy	0	0	29 (20)	3 (2)

*Treatment-related adverse events were attributed to study treatment by investigator. Reported are treatment-related adverse events that occurred in at least 10% of patients in any group. Grade 3 or greater events among these treatment-related events are reported.

†Neutropenia is the clinical diagnosis resulting from decreased neutrophil count. Both are reported here.

Tabla 4: Efectos adversos asociados al tratamiento en el estudio KN-177¹⁴

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

De acuerdo con la escala de magnitud de beneficio clínico de la ESMO (MCBS)^L, en este estudio se puede analizar la SLP o la SG ambos objetivos principales del ensayo. Según el formulario 2b (para terapias que no tienen probabilidad de ser curativas) con objetivo principal SLP en tumores con mediana de SLP > 6 meses con terapia estándar, el estudio obtiene un beneficio preliminar de 3 (el más alto posible) para el tratamiento con pembrolizumab en primera línea de tratamiento de CCRm H-MSI/dMMR que aumenta a 4 en el análisis final por el plateu a largo plazo obtenido en la curva de SG.

El 10 de diciembre de 2020 pembrolizumab recibió opinión positiva del CHMP y aprobación por la EMA el 21 de enero de 2021 para el tratamiento de primera línea del CCRm H-MSI/dMMR, en adultos¹⁶. El tratamiento con pembrolizumab es la primera terapia que obtiene la aprobación EMA para el tratamiento específico de pacientes con CCRm y H-MSI/dMMR.

El tratamiento con pembrolizumab está recomendado como primera línea de tratamiento en el cáncer colorrectal metastásico con H-MSI con categoría 2A por la NCCN¹⁸, sin estar incluida hasta la fecha en las últimas actualizaciones en las guías de recomendación de ESMO y SEOM, anteriores a la evidencia que justifica la indicación^{4,19}

8. RECOMENDACIONES FINALES

Pembrolizumab en primera línea de tratamiento de pacientes con CCRm y dMMR/MSI-H cumple uno de sus 2 objetivos principales con un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante en SLP frente al tratamiento con quimioterapia. Las curvas de SLP de Kaplan-Meier (KM) demuestran una separación cada vez más pronunciada, siendo los resultados de la SLP consistentes en todos los análisis de sensibilidad. Así mismo se observa una tendencia favorable a la SG sin alcanzar la significación estadística probablemente influenciada por el entrecruzamiento del estudio (60% de pacientes con inmunoterapia a la progresión en la rama estándar). Los análisis de sensibilidad realizados para evaluar el impacto del cruzamiento en la SG indicaron unas HRs posiblemente más bajas en comparación con el análisis primario de la SG, sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas con respecto a un posible efecto sobre la SG¹⁵.

Estos resultados unidos a una mayor tasa de respuestas duraderas y un mejor perfil de seguridad apoyan la utilización de pembrolizumab en primera línea de tratamiento en este subgrupo de pacientes. Resulta interesante destacar que el 40% de los pacientes de la rama estándar nunca recibieron inmunoterapia en líneas sucesivas perdiendo la oportunidad de conseguir no solo respuestas si no respuestas mantenidas en el tiempo que impactan en SLP y probablemente también en SG.

Uno de los aspectos más interesantes en este estudio (al igual que en el resto de estudios de inmunoterapia en CCR) es la posibilidad de utilizar la dMMR/MSI_H como biomarcador para seleccionar los pacientes con CCRm que se benefician del tratamiento con pembrolizumab (5% del total). A pesar de ello, una de las principales preocupaciones que genera el estudio son los pacientes refractarios al tratamiento (12% de los pacientes tratados con pembrolizumab fallecen precozmente) siendo la curva de SG inferior a la del tratamiento estándar en los primeros 4 meses. En el análisis de subgrupos de SG parece que los pacientes mayores de 70 años, el sexo femenino pulmonares y los pacientes RAS mutado serían los que menos se benefician del tratamiento con pembrolizumab aunque el número de pacientes es pequeño y estos resultados deberían confirmarse en estudios futuros. A la hora de interpretar estos resultados también tenemos que

tener en cuenta que el estado de RAS no estaba determinado en un 30% de los pacientes. Una posible estrategia para disminuir esa refractariedad podría ser la combinación de anti-PD1 y anti-CTLA4 con resultados en estudios fase II muy prometedores en tasa de respuesta, SLP y SG. Tendremos que esperar a los resultados de los estudios en marcha.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer J for Clin. 2018;68: 394-424.
2. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. (último acceso el 17/01/22). Disponible en <https://www.redecan.org>
3. Barette M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. Pharmacol Ther. 2018; 189:45-62.
4. Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Of oncology 2016; 27:1386-1422.
5. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res. 2014;20(20):5322-30.
6. Innocenti F, Ou F-S, Qu X, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. J Clin Oncol 2019;37: 1217-27.
7. Tougeron D, Sueur B, Zaanen A, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study. Int J Cancer 2020;147: 285-96.
8. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. N Engl J Med 2015; 372: 2509-20.
9. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017; 357: 409-13.
10. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, 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: 11-9.
11. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1473-2045(17)30422-9.
12. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. [Durable Clinical Benefit with Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer.](#) J Clin Oncol. 2018;36(8):773-779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901.
13. 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;40(2):161-170. doi: 10.1200/JCO.21.01015.
14. André T et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 2020;383: 2207-18.
15. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 3500)
16. European Public Assessment Report (EPAR) de Keytruda® (pembrolizumab). Nº procedimiento: EMEA/H/C/003820/II/0091. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation-en.pdf>. Acceso enero 2021).

17. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):665-677. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4.
18. NCCN Colon Cancer. Version 4. 2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf Último acceso, diciembre 2020.
19. M A Gómez-España, J Gallego, E González-Flores, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):46-54.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales, como consultor y recibido soporte de viaje y estancia para la asistencia a reuniones científicas por parte de: Amgen, Bayer, Bristol Myers Squibb, Merck Serono, MSD, Pierre Fabre, Sanofi y Servier.