

INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

1. TÍTULO:

Indicación de Pembrolizumab (Keytruda®) en cáncer colorrectal irresecable o metastásico con deficiencia de proteínas reparadoras (dMMR) o inestabilidad de microsatélites (MSI-H) después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidinas.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

- a. Nombre del fármaco: Pembrolizumab (Keytruda®) es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la proteína de muerte celular programada 1 (PD1) y bloquea su interacción con los ligandos PD L1 y PD L2. El receptor PD 1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD 1, unido a PD L1 y PD L2, que se expresan tanto en las células presentadoras de antígenos como en células tumorales u otras células en el microambiente tumoral.
- b. Posología: se administra mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos (200mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas).
- c. Indicación: la indicación de pembrolizumab (Keytruda®) en cáncer colorrectal irresecable o metastásico con dMMR/MSI-H después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidinas, fue autorizada por la EMA el 28.4.2022.
- d. Biomarcador: esta aprobación está condicionada a tener una deficiencia de proteínas reparadoras (dMMR) o inestabilidad de microsatélites (MSI-H).
- e. ESMO-MCBS 1.1: esta indicación presenta un rango de beneficio clínico ESMO-MCBS v1.1 de 3, con el formulario 3, basándose en los resultados del estudio Keynote-164¹ cuyo objetivo principal fue la tasa de respuestas (TR) , alcanzando un 33% y una duración de respuesta (DR) superior a 9 meses.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: 12 enero de 2023

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal representa el tercer tumor más frecuente a nivel mundial, estimándose para el año 2022 una incidencia de 1.931.590 casos y el segundo en mortalidad con 935.173 muertes.² En España se espera para 2022 el diagnóstico de 43.370 nuevos casos. Su mortalidad en 2020 fue de 11.131 casos.³

Su supervivencia mediana en el contexto metastásico o localmente avanzado e irresecable oscila entre 24 a 36 meses, y el tratamiento estándar se basa en dobles de fluoropirimidina en combinación con oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecán (FOLFIRI), o bien en tripletes (FOLFOXIRI) con terapias dirigidas asociadas en función del estado mutacional de RAS/BRAF.

Centrándonos en la toma de decisiones en cáncer colorrectal irresecable o metastásico es esencial la evaluación de diferentes biomarcadores.

Previo al inicio de un tratamiento de primera línea es necesario conocer el estado mutacional de RAS (incluyendo KRAS/NRAS), BRAF y el estado de expresión de proteínas reparadoras o inestabilidad de microsatélite (dMMR/MSI-H). La presencia de mutaciones en RAS y BRAF es un factor predictivo de no eficacia en la asociación de fármacos frente al receptor de crecimiento epidérmico, antiEGFR (cetuximab/panitumumab), recomendándose su empleo con los dobles comentados previamente. En el caso de la presencia de mutaciones en RAS/BRAF se puede recomendar si no existe contradicción para ello la asociación de bevacizumab, inhibidor del factor vascular endotelial A (VEGF A) con las mismas combinaciones o incluso con el triplete mencionado previamente. Finalmente la dMMR o MSI-H, representa una condición de hipermutabilidad e infiltración linfocitaria que se traduce en un beneficio de tratamientos con inmunoterapia. Esta condición obedece a un defecto adquirido (somático) o bien heredado (germinal) de la mano de un síndrome de Lynch. Su conocimiento es esencial para la toma de decisiones de un tratamiento con pembrolizumab en primera línea.⁴

Centrándonos en la toma de decisiones en el tratamiento de segunda línea, la presencia de mutaciones en BRAF dispone de un tratamiento específico de la mano de encorafenib asociado a cetuximab, estableciéndose como tratamiento estándar dobles de quimioterapia en el resto de la población teniendo en cuenta el estado mutacional de RAS y los tratamientos de combinación en forma de dobles de fluoropirimidina recibidos previamente, con fármacos antiEGFR o antiangiogénicos. Globalmente alcanzamos supervivencias libres de progresión (SLP) de 6 meses y supervivencias globales (SG) de 12 -14 meses en este contexto con las diferentes combinaciones expuestas, con TR del 30-35%.⁵⁻⁷

Recientemente en pacientes refractarios (segundas líneas y sucesivas) la combinación de nivolumab e ipilimumab en base al estudio Fase II Checkmate 142, con dMMR/MSI-H, en pacientes que hayan recibido previamente fluoropirimidinas, encontrándose en el momento actual pendiente de financiación ministerial.⁸

Finalmente en tercera línea y sucesivas disponemos de la aprobación de dos fármacos , regorafenib y trifluridina-tipiracilo con medianas se SG de 6 meses,y TR del 5% sin biomarcador predictivo de eficacia para su empleo.^{9,10}

La indicación que revisa este informe es la de pembrolizumab, basada en el estudio Keynote-164, en el subgrupo de pacientes dMMR/MSI-H con cáncer colorrectal irresecable o metastásico tratados en segunda línea y sucesivas tras fallo del tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.¹

5. EFICACIA

El estudio Keynote-164 es un estudio Fase II, internacional, multicéntrico, no aleatorizado y abierto ,multicohorte de un solo brazo que incluyó en la cohorte A pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado, irresecable o metastásico dMMR/MSI-H tratados con pembrolizumab tras progresión a 2 líneas o más de tratamiento y en la cohorte B pacientes que habían recibido una línea de quimioterapia basada en fluoropirimidinas. Su objetivo principal fue la TR evaluado mediante una comisión central independiente y como objetivos secundarios destacaban la duración de respuesta (DR), la tasa de control de enfermedad (TCE), la SLP, SG , la seguridad y la tolerabilidad. Se adjuntan las características de la población en la tabla1.

Tabla 1. Características basales de la población

Characteristic	Cohort A (n = 61), No. (%)	Cohort B (n = 63), No. (%)
Median age, years (range)	53 (21-84)	59 (23-83)
Age > 65 years	17 (28)	24 (38)
Male	36 (59)	33 (52)
Race		
Asian	19 (31)	14 (22)
Black/African American	0 (0)	7 (11)
White	42 (69)	42 (67)
ECOG performance status		
0	29 (48)	22 (35)
1	32 (52)	41 (65)
Stage M1	61 (100)	59 (94)
Mutation status		
<i>KRAS/BRAF/NRAS</i> wild type	11 (18)	6 (9)
<i>KRAS</i> mutated	16 (26)	22 (35)
<i>BRAF</i> mutated	9 (15)	5 (8)
<i>NRAS</i> mutated	3 (5)	5 (8)
Median tumor size, mm (range)	99 (11-408)	60 (10-307)
Prior (neo)adjuvant therapy	21 (34)	17 (27)
Prior lines of therapy		
1	6 (10)*	24 (38)
2	28 (46)	20 (32)
≥ 3	27 (44)	19 (30)

Abbreviation: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

*Patients with prior adjuvant therapy for advanced disease were counted as having 1 prior line of therapy.

Se incluyeron 124 pacientes, 61 en la cohorte A y 63 en la cohorte B. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 31.3 meses. La TR en ambas cohortes fue del 33% , con una mediana de tiempo a respuesta de 4.3 meses para la cohorte A y de 3.9 meses para la cohorte B. Destacan a su vez en la cohorte A una SLP mediana de 2.3 meses (IC 95% , 2.1-8.1 meses) con una SLP a 12 y 24 meses del 34 y 31%. En la cohorte B destaca una SLP mediana de 4.1 meses (IC 95% 2.1-18.9 meses) con una SLP a 12 y 24 meses del 41% y 37%. La SG mediana fue de 31.4 meses para la cohorte A (IC 95% 21.4 -no alcanzada) con una SG a 12 y 24 meses del 72% y 55%. Por otro lado la SG para la cohorte B mediana no se alcanzó (IC 95% 19.2-no alcanzada) con SG a 12 y 24 meses de 76% y 53% respectivamente.

Resaltar que disponemos de un biomarcador predictivo de eficacia como es el estatus dMMR/MSI-H y que no se encontraron diferencias en la TR en función de mutaciones en BRAF o RAS.El estudio no incluía un análisis de calidad de vida.

6. SEGURIDAD

En la cohorte A el 64% de los pacientes experimentaron eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento, siendo grado 3-4 en el 16% de los casos. Los EA más frecuentes fueron artralgias (16%), náuseas (16%), diarrea (13%), astenia (13%), prurito (13%) y astenia (10%). Los efectos secundarios inmunomediados acontecieron en el 21% de los casos , un 7% de grado 3-4 (pancreatitis, neumonitis, hepatitis y toxicidad cutánea). En la cohorte B el 70% sufrieron EA derivados del tratamiento , siendo el 8% de grado 3-4. Los EA más frecuentes fueron astenia (17%), hipotiroidismo (17%),hipertiroidismo (11%),artralgias (11%) y diarreas (11%). La incidencia de EA inmunomediados fue del 27% , un 2% grado 3-4 (colitis y neumonitis).No hubo muertes tóxicas.

La publicación original no comunica el número de ciclos recibidos en cada cohorte, ni las reducciones de dosis aplicadas.

Tabla 2.Resumen de efectos adversos (EA).

AE	Cohort A (n = 61), No. (%)		Cohort B (n = 63), No. (%)	
Treatment-related AE				
All	38 (62)		44 (70)	
Grade 3-4	10 (16)		8 (13)	
Led to discontinuation	2 (3)*		2 (3)*	
Led to death	0 (0)		0 (0)	
Events \geq 10% in any group	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Arthralgia	10 (16)	1 (2)	7 (11)	0 (0)
Nausea	10 (16)	0 (0)	5 (8)	0 (0)
Diarrhea	8 (13)	0 (0)	7 (11)	0 (0)
Asthenia	8 (13)	1 (2)	2 (3)	0 (0)
Pruritus	8 (13)	0 (0)	5 (8)	0 (0)
Fatigue	6 (10)	2 (3)	11 (17)	0 (0)
Hypothyroidism	3 (5)	0 (0)	11 (17)	0 (0)
Hyperthyroidism	2 (3)	0 (0)	7 (11)	0 (0)
Immune-mediated AEs and infusion reaction [†]				
All	13 (21)		23 (37)	
Grade 3-4	4 (7)		2 (3)	
Led to discontinuation	1 (2)‡		2 (3)‡	
Led to death	0 (0)		0 (0)	
All events	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Hypothyroidism	6 (10)	0 (0)	13 (21)	0 (0)
Hyperthyroidism	3 (5)	0 (0)	7 (11)	0 (0)
Pancreatitis	3 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Colitis	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Hepatitis	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Myositis	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Pneumonitis	3 (5)	1 (2)	3 (5)	1 (2)
Severe skin toxicity	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Infusion-related reactions	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Se ha aplicado para la valoración la escala de beneficio clínico de la ESMO versión 1.1 (ESMO-MCBS v1.1), formulario 3 , para estudios de un solo brazo en el contexto de enfermedades huérfanas o con una necesidad no cubierta cuando el objetivo primario es la TR o la SLP.

Los resultados del estudio Fase II Keynote 164 :

- TR, 33 %
- Duración de respuesta mayor de 9 meses, encontrándose libres de progresión a los 12 meses el 34% de los pacientes en la cohorte A y el 41% en la cohorte B

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Pembrolizumab en monoterapia en una población específica, dMMR/MSI-H, de cáncer de colon irresecable o metastásico tras haber recibido una línea o más de quimioterapia basada en fluorpirimidinas ha demostrado una TR del 33% y un control de enfermedad por encima de los 9 meses en el estudio Keynote- 164.

Tenemos que destacar que estamos ante un estudio Fase II, con un seguimiento de 31.3 meses en donde encontramos beneficio a largo plazo en las dos cohortes evaluadas en términos de SG y SLP. La fortaleza viene de la mano de disponer de un tratamiento con biomarcador predictivo de respuesta y con unos efectos secundarios manejables, siendo los más frecuentes la pancreatitis, astenia y elevaciones de transaminasas y lipasa.

Tenemos como limitaciones la ausencia de grupo control, un número bajo de pacientes, la no aleatorización y en donde tampoco podemos extraer conclusiones de diferentes subgrupos importantes como por ejemplo la población BRAF mutada, población que tiene un tratamiento específico dirigido. Al no existir aleatorización desconocemos también la magnitud de beneficio frente a otras alternativas de tratamiento disponibles.

Desconocemos a su vez la mediana de ciclos recibidos y los diferentes ajustes de dosis.

Hoy en día con la reciente aprobación por parte de EMA y su financiación ministerial de este mismo fármaco en primera línea para la misma población en base a los resultados del estudio Fase III Keynote- 177, condiciona que la potencial población candidata en segunda línea y avanzadas sea marginal, dado que a priori recibirá este tratamiento en primera línea.

Finalmente disponemos de una aprobación EMA para la misma población de nivolumab e ipilimumab en base al estudio Checkmate 642, con la que no se pueden establecer comparaciones cruzadas, con una TR del 55% y un control de enfermedad por encima de 13 meses. El disponer de ambas aprobaciones como se ha mencionado no nos permite establecer cuál es la mejor estrategia terapéutica para este subgrupo de pacientes y contando con las mismas limitaciones que en este estudio. En la tabla 3 se exponen los principales resultados de eficacia y toxicidad de ambos estudios.

La justificación de este tratamiento procede de un estudio Fase II, de un solo brazo, en una población restringida a un biomarcador, encuadrándose como una opción en pacientes que no hayan recibido inmunoterapia en primera línea, sin poder definir si es más o menos conveniente que la combinación de nivolumab.

Como conclusión de la evaluación SEOM nuestro sistema nacional debería de cubrir la financiación de la inmunoterapia en la excepcional circunstancia por la que los pacientes con CCR avanzado dMMR/MSI-H no hayan recibido este tratamiento en primera línea, para que pudieran acceder a ella en la segunda línea.

Tabla 3. Resultados de eficacia y toxicidad de los estudios Checkmate 642 y Keynote 164.

Estudio	Checkmate 642	Keynote 164	
		Cohorte A	Cohorte B
n	119	61	63
Líneas previas	0:1% 1:23% 2:36% ≥3:40%	1:10% 2:46% ≥3 :44%	1:38% 2:32% 3:30%
TR	55%	33%	33%
SLP 12 meses	71%	34%	41%
SG a 12 meses	85%	72%	76%
EA grado3-4	32%	16%	13%

TR:tasa de respuestas; **SLP:**supervivencia libre de progresión; **SG** :supervivencia global; **EA g 3-4:**eventos adversos grado 3-4.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1.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 Jan 1;38(1):11-19.
- 2.Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
- 3.Guevara M, Molinuevo A, Salmeron D et al. Cancer Survival in Adults in Spain: A Population-Based Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). Cancers (Basel). 2022;14(10).
- 4.Cervantes A, Adam R, Roselló S et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct 25:S0923-7534(22)04192-8.
- 5.Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643
- 6.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 Oct 1;30(28):3499-506.

7. Peeters M, Price TJ, Cervantes A 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*. 2010 Nov 1;28(31):4706-13
8. 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 Mar 10;36(8):773-779.
9. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 14;372(20):1909-19.
10. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
11. 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.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

- Consultoría: Amgen, Bayer, BMS, Eisai, Lilly, MSD, Roche, AstraZeneca - Accionariado: Ninguno.
- Promoción de Investigación: Pierre Fabre, Bayer, Sanofi, Servier
- Ponencias: Amgen, Bayer, Lilly, Servier, AstraZeneca, Merck, Sanofi.
- Promoción de Formación: Amgen, Lilly, Servier.