

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO

1. **TÍTULO: Nivolumab (Opdivo®) e Ipilimumab (Yervoy®) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con deficiencia en la reparación de errores de apareamiento del ADN o inestabilidad de microsatélites**

### 2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

- a. Nombre del fármaco: Nivolumab e Ipilimumab. Opdivo® y Yervoy®.
- b. Indicación: Cáncer colorrectal Metastásico (CCRm) con inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiencia de proteínas reparadoras (dMMR) que hayan recibido previamente quimioterapia basada en fluorpirimidinas.
- c. Dosificación: Ipilimumab a dosis 1 mg /kg cada 3 semanas y Nivolumab a dosis de 3 mg/kg 4 dosis cada 3 semanas cuatro dosis ,seguido de Nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad.
- d. Biomarcador predictivo de respuesta: Inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o bien la pérdida de expresión proteínas reparadoras (dMMR).
- e. Aprobación EMA junio 2021. Aprobación FDA Julio 2018. ESMO-MCBS v1.1 Formulario 3.

3. **FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME:** Febrero 2022

### 4. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal representa el tercer cáncer más frecuente a nivel mundial, con una incidencia estimada en el año 2020 de 1.931.590 casos, lo que corresponde al 10.7% del total de cánceres a nivel mundial.<sup>1</sup> En nuestro país se estima que en el año 2022 se diagnosticarán 28.706 cánceres de colon y 14.664 de cánceres de recto.<sup>2</sup> Un 20% de nuestros pacientes van a debutarán de modo metastásico y aproximadamente un 50% recaerán en el transcurso de su enfermedad. Su mediana de supervivencia oscila entre 24 a 36 meses y el tratamiento estándar en este contexto está basado en combinaciones de fluorouracilo e irinotecán o bien oxaliplatino, que englobaremos bajo las siglas FOLFIRI (fluorouracilo e irinotecán), FOLFOX (fluorouracilo y oxaliplatino), CAPOX (capecitabina - derivado de fluorouracilo- y oxaliplatino) o CAPIRI (capecitabina e irinotecán).<sup>3</sup> A su vez está catalogada como una enfermedad molecularmente heterogénea en la que para la elección de su tratamiento es necesario conocer diferentes biomarcadores, como son el estado mutacional de RAS (que comprende los genes KRAS y NRAS), BRAF y la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiencia de proteínas reparadoras (dMMR). Globalmente se acepta que la ausencia de mutación en los genes RAS/BRAF es un marcador predictivo de eficacia de fármacos, anticuerpos monoclonales, dirigidos frente al factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cetuximab y panitumumab, recomendándose su empleo combinado con quimioterapia en base a diferentes Fase III.<sup>4,5</sup>

Por el contrario en pacientes en los que dichas mutaciones se encuentran presentes se recomienda el empleo de fármacos antiangiogénicos combinados con quimioterapia , bevacizumab o aflibercept , este último, únicamente se encuentra indicado en combinaciones con irinotecán y tras progresión a un esquema previo basado en oxaliplatino.<sup>6-8</sup>

Recientemente para el subgrupo BRAF mutado , se ha publicado la superioridad en términos de supervivencia global (SG) , y supervivencia libre de progresión (SLP) de la combinación encorafenib y cetuximab frente a FOLFIRI/cetuximab en el tratamiento de segunda línea y sucesivas de CCRm.<sup>9</sup>

Dichas combinaciones de citotóxicos con anticuerpos monoclonales se emplean en el tratamiento de primera y segunda línea de CCRm , aunque la secuencia ideal para su empleo está por ser definida. En tercera línea y sucesivas dos fármacos regorafenib y trifluridina- tipiracilo han demostrado su eficacia frente a placebo en sendos Fase III.<sup>10,11</sup>

Otro biomarcador esencial para la toma de decisiones en el tratamiento del CCRm, es la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o bien la deficiencia de proteínas reparadoras (dMMR). Los microsatélites son secuencias repetitivas que existen en nuestro ADN, en donde es frecuente que acontezcan mutaciones. En una persona normal , uno de nuestros sistemas de reparación del ADN (Mismatch repair system o MMR por sus siglas en inglés) , actuarían reparando dicho error, cosa que no acontece cuando este sistema es deficitario, conduciendo por ello a un acúmulo de mutaciones y finalmente al desarrollo de un cáncer. Este sistema reparador (MMR) está compuesto por cuatro proteínas MLH1, MSH 2, MSH6 y PMS2. Es por ello este tipo de tumores deficitarios son hipermutados. La condición de inestabilidad o deficiencia de proteínas reparadoras puede ser adquirida (también denominada somática),o bien heredada (también denominada germinal), circunstancia que se agrupa dentro de lo que llamamos Síndrome de Lynch.<sup>12</sup>

Un 15% de los pacientes con CCR son inestables en enfermedad localizada y un 5% en el contexto de la enfermedad metastásica.<sup>13,14</sup> En el caso de ser adquirido coexiste con la mutación en el gen BRAF en un 30% de los casos. El hecho de estar ante tumores hipermutados, hace que se presenten una elevada infiltración linfocitaria, lo que postuló que fuesen posibles candidatos a un tratamiento con inmunoterapia en el pasado. Este hecho fue demostrado en un ensayo realizado como prueba de concepto que demostró en MSI-H/dMMR un beneficio no alcanzado la mediana de la SLP y de la SG frente a la población estable (MSS) en la que se obtuvieron respectivamente 2.2 y 5 meses (HR para las SLP 0.10,  $p < 0.001$  y para la muerte 0.22 ,  $p = 0.05$ ).<sup>15</sup>

Recientemente se ha demostrado en un estudio Fase III , que pembrolizumab, agente inmunoterápico anti-PD1, incrementa la SLP frente a la quimioterapia estándar en primera línea de tratamiento de CCRm, elección del investigador (mediana 16.5 vs. 8.2 meses; HR , 0.60; IC 95% 0.45 to 0.80;  $P = 0.0002$ ).

La indicación que se va a revisar en este informe está dirigida a este subgrupo de pacientes con inestabilidad de microsatélites tratados en segunda línea y sucesivas, tras haber sido tratados previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidinas, evaluando la combinación de dos agentes inmunoterápicos , por un lado nivolumab (Opdivo®) , fármaco anti-PD1 y por otro lado ipilimumab (Yervoy®) , anti-CTLA4, en base a la cohorte del estudio Checkmate 142 de segunda línea y sucesivas.<sup>17</sup>

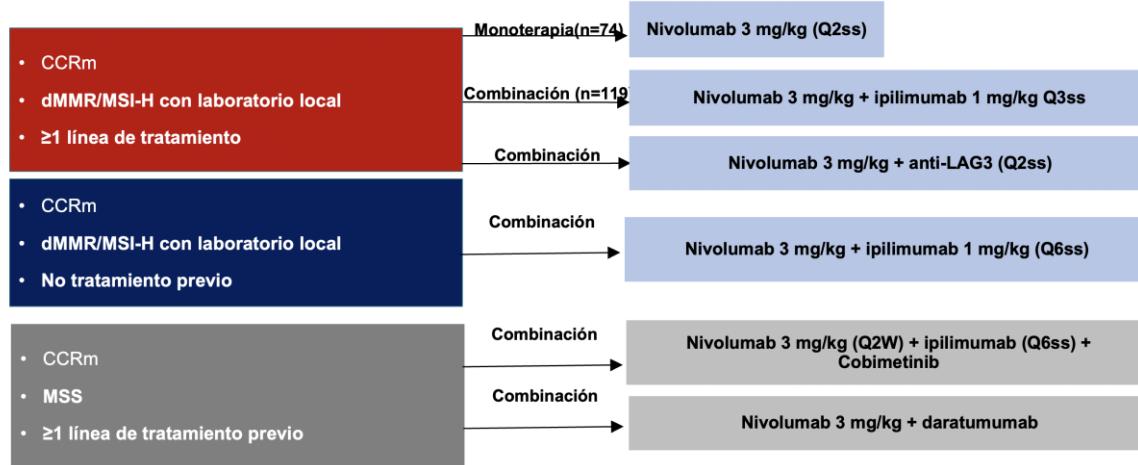
## 5. EFICACIA

El estudio Checkmate 142, es un estudio Fase II, multicohorte no randomizado, cuyo diseño global se referencia en la **Figura 1**. Destacar que incluye una cohorte de tumores con estabilidad de microsatélites (MSS) tratados con más de una línea de tratamiento y

cohortes de primera línea y de segunda y sucesivas de tumores inestabilidad de microstélites o ausencia de expresión de proteínas reparadoras (MSI-H o dMMR).

## Checkmate 142: Nivolumab ± Ipilimumab en MSI-H y MSS (Fase I/II)

### Diseño del Estudio



**Objetivo primario:** Respuestas valoradas por el investigador (RECIST1.1)

**Objetivos Secundarios:** tasa de respuestas por C.Independiente,SLP,SG,Control de enfermedad y seguridad.

**Figura 1.** Diseño global del estudio Checkmate 142.

La cohorte a evaluar en este caso corresponde a la cohorte de segunda línea y sucesivas que evaluó la combinación de nivolumab e ipilimumab a las dosis referenciadas en MSI-H/dMMR.

Se incluyeron un total de 119 pacientes con CCRm MSI-H o dMMR tratados con una combinación previa de quimioterapia basada en fluoropirimidinas, de los cuales el 76% habían recibido dos o más líneas de tratamiento con quimioterapia, la mediana de edad era de 58 años, un 59% eran hombres, un 55% presentaban ECOG 1 y un 45% habían presentado un debut metastásico. Además un 29% presentaban un síndrome de Lynch, un 24% presentaban mutaciones en BRAF y un 22% presentaban una expresión de PD-L1 (medición de células positivas en tumor para PD-L1)  $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$  un 55% y desconocida en un 24% de los casos. Los tratamientos recibidos previamente incluían combinaciones de irinotecán y oxaliplatino con fluorouracilo en la mayoría de los casos.

El objetivo principal del estudio era la tasa de respuestas (TR) evaluada mediante criterios RECIST 1.1 evaluada por el investigador. Los pacientes fueron sometidos a exámenes radiológicos cada 6 semanas hasta la semana 24 y tras ello cada 12 semanas hasta progresión o toxicidad. Los objetivos secundarios eran la RR evaluada por un comité independiente, y la duración de control de enfermedad (CE, definida por la suma de respuesta completa - RC -, respuesta parcial - RP - y enfermedad estable -EE- durante 12 semanas o más, dividida por el número total de pacientes tratados). Otros objetivos englobaban la seguridad, la tolerancia y la SLP evaluada por el investigador y por un comité independiente, la asociación entre eficacia y la expresión de biomarcadores y los cambios de calidad de vida desde la situación basal.

El trabajo fue diseñado a través de un diseño bietápico de Simon, procediendo a la segunda fase de inclusión en el caso de encontrar respuestas en al menos 7 o más pacientes de los primeros 19 incluidos. Únicamente se consideraron evaluables para

respuesta aquellos pacientes que se confirmase la dMMR/MSI-H a nivel central. Se alcanzó dicho objetivo procediéndose a la inclusión de 92 pacientes adicionales. Los resultados del estudio se publicaron en el año 2018 y se han actualizado en diferentes congresos (ASCO 2019 y ESMOGI 2021).

Con una mediana de seguimiento de 13.4 meses , se constató una RR de 54.6% (IC 95% 45.2-63.8) a criterio del investigador , incluyendo un 3.4% de RC y un 51.3% de RP. El CE durante 12 semanas o más, como se definió previamente, fue alcanzado en el 80% de la muestra. A su vez la RR evaluada por un comité independiente fue del 49%, incluyendo un 4% de RC y un 45% de RP, con un CE del 79%, constatándose por ello la concordancia entre las evaluaciones por el investigador y por el comité independiente. La eficacia fue independiente del estado mutacional de KRAS, BRAF o el nivel de expresión de PD-L1. **Tablas 1 y 2.**

Response	No. (%)	95% CI
ORR	65 (55)	45.2 to 63.8
Best overall response		
Complete response	4 (3)	
Partial response	61 (51)	
Stable disease	37 (31)	
Progressive disease	14 (12)	
Not determined	3 (3)	
Disease control for $\geq$ 12 weeks	95 (80)	71.5 to 86.6

Abbreviations: DCR, disease control rate; ORR, objective response rate.

**Tabla 1.** TR evaluada por Investigador.

Biomarker	No. (%)	
	ORR	Disease Control for $\geq 12$ Weeks
Tumor PD-L1 expression		
$\geq 1\%$ (n = 26)	14 (54)	20 (77)
$< 1\%$ (n = 65)	34 (52)	51 (78)
Unknown (n = 28)	17 (61)	24 (86)
Mutation status		
<i>BRAF/KRAS</i> wild type (n = 31)	17 (55)	24 (77)
<i>BRAF</i> mutant (n = 29)	16 (55)	23 (79)
<i>KRAS</i> mutant (n = 44)	25 (57)	37 (84)
Unknown (n = 15)	7 (47)	11 (73)
Clinical history of Lynch syndrome*		
Yes (n = 35)	25 (71)	30 (86)
No (n = 31)	15 (48)	25 (81)
Unknown (n = 53)	25 (47)	40 (75)

Abbreviations: DCR, disease control rate; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed death-ligand 1.

\*Lynch syndrome designation was based on the clinical records of the patients at sites in countries where this reporting was permitted (excluded Italy).

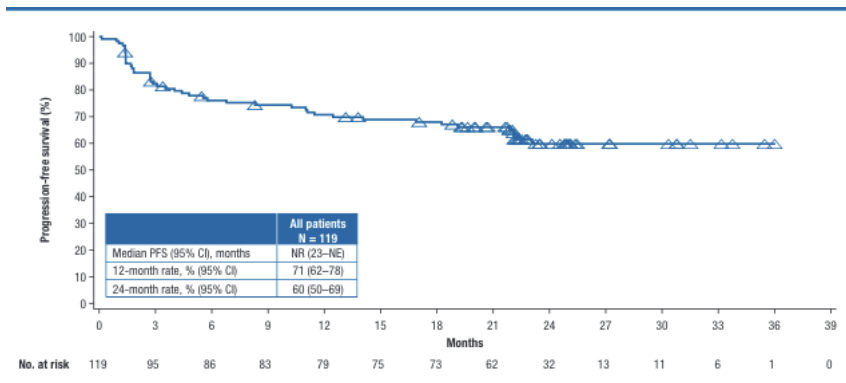
**Tabla 2.** TR evaluada por comité independiente en función de biomarcadores.

La mediana de tiempo a respuesta fue de 2.8 meses , destacando respuestas de más de 6 meses de duración en el 83% de la población. La mediana de duración de respuesta no se alcanzó en el momento de la publicación (IC 95% , no estimable) ni tampoco la mediana de SLP evaluada por investigador ni la SG.La SLP a los 9 y 12 meses fueron 76% ( IC 95% 67-82.7) y 71% (IC 95% 61.4-78.7) respectivamente.La SG a 9 y 12 meses fue de 87% (IC 95% 80-92.2) y 85% (IC 95%, 77-90.2) respectivamente.

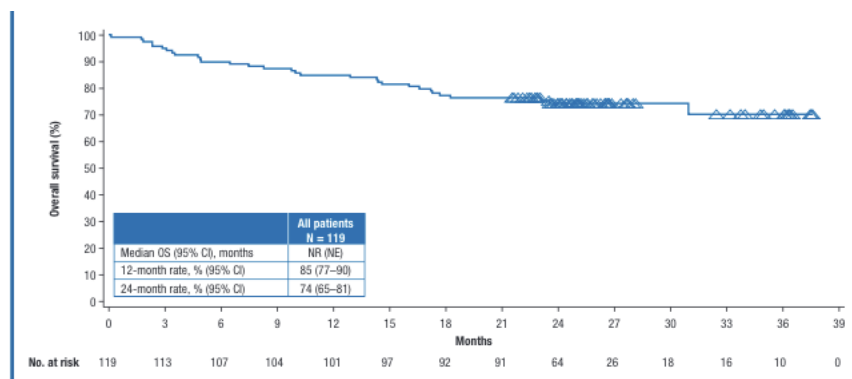
Los resultados obtenidos por este estudio se actualizaron en ASCO 2019, con una mediana de seguimiento de 25.4 meses, constatándose una TR del 58% con una CE del 81%, apreciándose respuestas duraderas (un 68% de respuestas mantenidas en el momento de corte y un 83% de respuestas con una duración  $\geq 12$  meses).Siguen sin alcanzarse las medianas de SLP (**Figura 2**) ni de SG (**Figura 3**), siendo a los 24 meses del 60% y del 74% respectivamente, en esta actualización.<sup>18</sup> **Tabla 3.**

	NIVO3 + IP11 2L+ N = 119	
	13.4-month follow-up <sup>a,b</sup>	25.4-month follow-up <sup>b</sup>
<b>ORR, n (%)</b> 95% CI	65 (55) 45–64	69 (58) 49–67
<b>Best overall response, n (%)</b>		
CR	4 (3)	7 (6)
PR	61 (51)	62 (52)
SD	37 (31)	33 (28)
PD	14 (12)	14 (12)
Unable to determine	3 (3)	3 (3)
<b>Disease control, n (%)<sup>c</sup></b> 95% CI	95 (80) 72–87	96 (81) 72–87
<b>Median TTR (range), months</b>	3 (1–14)	3 (1–24)
<b>Median DOR (range), months</b>	NR (NE)	NR (1.4+ to 32.5+)
<b>Median PFS, months (95% CI)</b>	NR (NE)	NR (23–NE)
12-month rate, % (95% CI)	71 (61–79)	71 (62–78)
24-month rate, % (95% CI)	–	60 (50–69)
<b>Median OS, months (95% CI)</b>	NR (NE)	NR (NE)
12-month rate, % (95% CI)	85 (77–90)	85 (77–90)
24-month rate, % (95% CI)	–	74 (65–81)

**Tabla 3.** Respuesta, control de enfermedad y duración con un seguimiento de 25.4 meses.

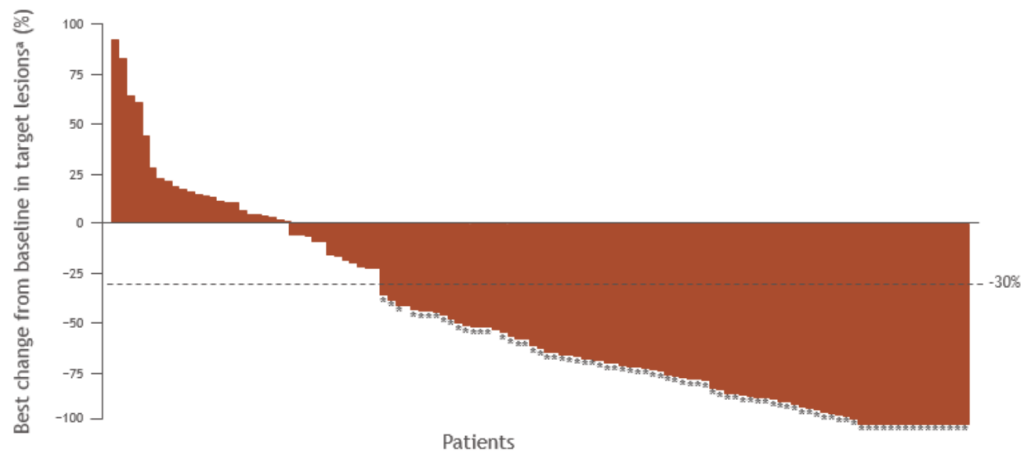


**Figura 2.** Supervivencia Libre de Progresión con un seguimiento de 25.4 meses.



**Figura 3.** Supervivencia Global con un seguimiento de 25.4 meses.

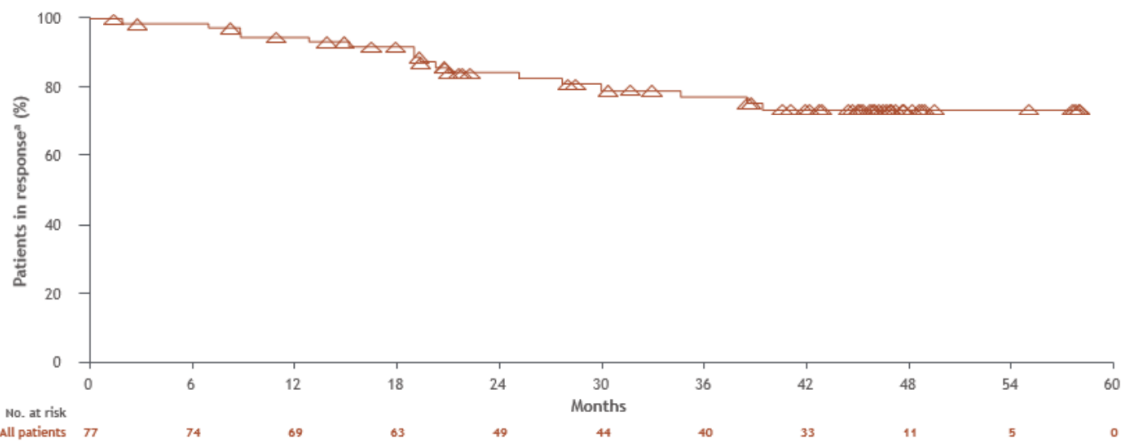
La actualización más reciente de seguimiento, se realizó en el congreso ESMOGI en 2021<sup>19</sup> con un seguimiento de 50.9 meses, destacando una mediana de duración del tratamiento de 24.9 meses (15.8-33.2 meses) y constatándose que un 32% abandonan el tratamiento por progresión de la enfermedad, un 27% por alcanzar el beneficio máximo, un 14% por efectos secundarios, 14% por otras razones. Se actualiza el objetivo de TR evaluado por investigador, alcanzándose el 65% con este seguimiento, incrementándose a su vez las CR del 3 al 13%. La mayor parte de los pacientes (79%) obtuvieron algún tipo de respuesta. **Figura 4.**



- Most patients (79%) had a reduction in tumor burden from baseline

**Figura 4.** TR con una actualización de seguimiento de 50.9 meses.

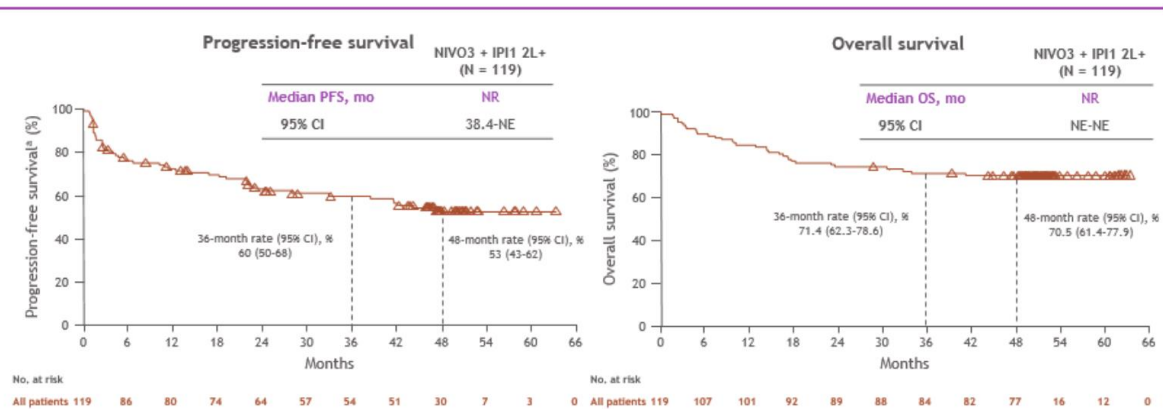
La duración de respuesta  $\geq 12$  meses,  $\geq 24$  meses y  $\geq 36$  meses se documentó en el 90%, 64% y 52% de los pacientes. **Figura 5.**



- Median duration of response was not reached
- Responses lasting  $\geq 12$ ,  $\geq 24$ , and  $\geq 36$  months were observed in 90%, 64%, and 52% of patients, respectively

**Figura 5.** Duración de respuesta con un seguimiento de 50.4 meses.

Siguen sin alcanzarse las medianas de SLP y SG, siendo la SLP a 48 meses del 53% y la SG a los 48 meses del 70.5% y se mantiene el beneficio en respuesta con independencia del estado mutacional de KRAS, BRAF o la expresión de PD-L1. **Figura 6.**



- Median PFS was not reached; the 48-month PFS rate was 53%
- Median OS was not reached; the 48-month OS rate was 70.5%

**Figura 6.** Actualización de SLP y SG con 50.4 meses de seguimiento.

De la realización de los cuestionarios PROs (Patient Reported Outcomes) cabe destacar:

- En la mayoría de los pacientes ( $\geq 60\%$ ) se mantiene el estado general de salud sin empeoramiento de los síntomas según el cuestionario EORTC QLC-C30.
- Una mejoría clínica y estadísticamente significativa (definida como un cambio  $\geq 10$  puntos sobre la basal) en síntomas como náuseas/vómitos, disnea, diarrea, y estado físico global y cognitivo.
- Una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la escala visual analógica EQ-5D.

## 6. SEGURIDAD

En el momento de la publicación inicial la mayoría de los pacientes seguían bajo tratamiento, n:75, 63%. La mayoría de los pacientes que discontinuaron el tratamiento fue por progresión (n:23, 19%), efectos secundarios derivados del tratamiento (n:16, 13%) y efectos secundarios no relacionados con el tratamiento (n:2, 2%). Se constata una media en el momento del punto de corte de 24 infusiones de nivolumab y de 4 de ipilimumab. Un 76% y un 85% recibieron una intensidad de dosis  $\geq 90\%$  para nivolumab e ipilimumab respectivamente.

Un 73% de los pacientes presentaron algún efecto secundario, siendo el más frecuente la diarrea (22%), astenia (18%) y el prurito (17%). **Tabla 4.**



(N = 119)

TRAE	No. (%)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Any TRAE	49 (41)	32 (27)	6 (5)
Diarrhea*	24 (20)	2 (2)	0
Fatigue*	19 (16)	2 (2)	0
Pruritus*	18 (15)	2 (2)	0
Pyrexia*	18 (15)	0	0
Increased AST*	8 (7)	9 (8)	0
Hypothyroidism*	15 (13)	1 (1)	0
Nausea*	14 (12)	1 (1)	0
Increased ALT*	6 (5)	8 (7)	0
Rash*	11 (9)	2 (2)	0
Hyperthyroidism*	13 (11)	0	0

**Tabla 4.** Resumen de Efectos Adversos.

Se comunicaron un 23% de efectos secundarios graves de cualquier grado y un 20% de grado 3 o 4. Los efectos secundarios condujeron a la discontinuación del fármaco en un 13% (cualquier grado) y un 10% (grado 3 y 4). Destaca que entre los pacientes (n:16) cuya causa de discontinuación fue toxicidad, se obtuvo una TR del 63% y un CE 12 semanas del 81% , sin alcanzarse la mediana.

A su vez los estos efectos secundarios se actualizaron en una publicación posterior, analizándose en mayor profundidad. Destaca que un 25%,23%,19%,5%,5% y 29% experimentaron efectos secundarios endocrinos,gastrointestinales, hepáticos, pulmonares ,renales o cutáneos y que la mayoría fueron grado 1 o 2 (57%). Los efectos secundarios acontecieron precozmente (mediana 5.2–12.6 semanas). Los efectos secundarios no endocrinos se resolvieron en la mayoría de los pacientes (>71%).La medicación inmunomoduladora empleada se utilizó para manejar los efectos secundarios en 22%-56% de los pacientes, resolviéndose en la mayoría de los casos. No se comunicó ninguna muerte tóxica.<sup>20</sup>

## 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 primerio es la TR o la SLP.

Los resultados del estudio Fase II Checkmate 142 demuestran:

- TR, 55%
- CE mayor de 13 meses

### Aplicación ESMO-MCBS v1.1

Grado 3, al existir TR (RP+RC)  $\geq 20$ -<60% y CE  $\geq 9$  meses. <sup>21</sup>

## 8. DISCUSIÓN

La combinación de nivolumab con ipilimumab a bajas dosis en segunda línea o sucesivas de CCRm, MSI-H o dMMR ha confirmado TR evaluada por investigador del 65% , sin alcanzarse la mediana de SLP y SG con un seguimiento de 50.4 meses, siendo estas respuestas duraderas.

Como limitaciones hay que destacar que estamos ante un Fase II, sin un brazo de comparación con quimioterapia y con un bajo número de pacientes. Su objetivo principal es la TR , y únicamente disponemos de un un metanálisis que correlaciona la TR con la SG en CCRm, lo que dificulta extrapolar conclusiones.<sup>22</sup>

Por otro lado se desconoce qué aporta ipilimumab asociado a nivolumab, y por ende la necesidad de emplear dicho tratamiento combinado dado que la cohorte de nivolumab del mismo estudio, demostró en 74 pacientes una TR del 54% , siendo estas respuestas duraderas y sin alcanzarse las medianas de SG y SLP.<sup>23</sup>

Finalmente desconocemos el valor de tratar hasta la progresión a pacientes bajo el tratamiento con inmunoterapia, al existir trabajos que suspenden el tratamiento en el caso de RC o bien tras un número predefinido de ciclos.<sup>24</sup>

Como fortalezas destacar que estamos ante un tratamiento específico, dirigido frente a un biomarcador que se encuentra en el 5% de los CCRm, que mantiene o mejora la calidad de vida y cuyos efectos secundarios son manejables.

Dado que estamos ante un estudio de segunda línea , el lugar que ocuparía este tratamiento sustituiría a combinaciones de FOLFOX o FOLFIRI combinados con anticuerpos monoclonales frente a los que no se ha comparado bien frente a un tratamiento con encorafenib y cetuximab. Destacar que existen biomarcadores predictivos de eficacia para fármacos antiGFR y antiBRAF en el contexto de esta segunda línea.

El empleo de este tratamiento en segunda línea tras la aprobación en primera línea de pembrolizumab en MSI-H/dMMMR constituirá un excepcionalidad, dado que la mayor parte de nuestros pacientes recibirán inmunoterapia como tratamiento de inicio.

Se podría considerar como una opción preferente en aquellos pacientes que no hayan recibido inmunoterapia en primera línea de tratamiento, al disponer de un biomarcador predictivo de eficacia del fármaco, ser la TR elevada y mantenida en el tiempo con una mediana de seguimiento prolongada sin perjuicio de la calidad de vida,

## 9. REFERENCIAS

1. Globocan Cancer statistics [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0)

2. Las cifras del Cáncer en España [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_España\\_2022.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2022.pdf)

3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam Ret al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1386-422.

4. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1346-1355.
  
5. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):692-700.
  
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
  
7. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
  
8. 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.
  
9. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated *BRAF* V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 1;39(4):273-284
  
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. 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
12. 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.
  
13. Venderbosch S, Nagtegaal I, Maughan T, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014;20:5322–30.
  
14. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, et al. CpG Island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006;38:787–93
  
15. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20.
  
16. 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.

17. 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.
18. Overman M, Lonardi S, Wong K Y M et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) in previously treated patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term follow-up. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.4\_suppl.635 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 4\_suppl (February 01, 2019) 635-635.
19. André T, Lonardi S, Wong K Y M et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 4-year follow-up from CheckMate 142. *ESMOGI*. Abstract SO-27
20. Morse MA, Overman MJ, Hartman L et al.. Safety of Nivolumab plus Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2019 Nov;24(11):1453-1461.
21. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-282-1>
22. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7(9):741-6.
23. 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.
24. 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(1):11-19.

## 10.CONFLICTOS INTERÉS

- Empleo: Ninguno.
- Consultoría: Amgen, Bayer, BMS, Eisai, Lilly, Merck, MSD, Astra Zeneca y Servier.
- Promoción de Investigación: Sanofi.
- Ponencias: Amgen, Bayer, Lilly, Servier, Merck, AstraZeneca, Bayer.
- Promoción de Formación: Amgen, Ipsen, Merck, Roche.