

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

## **KEYNOTE-177: Supervivencia libre de progresión en 32 meses con Pembrolizumab frente a Quimioterapia, en 1ª línea, para pacientes de Cáncer Colorrectal metastásico, con una alta inestabilidad de microsatélites.**

André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, on behalf of the KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.

**Abreviaturas:** CCR-m: cáncer colorrectal metastásico; PD-1: molécula 1 de muerte programada, que expresan en su superficie los linfocitos T para inducir la apoptosis en la célula tumoral; PD-L1: ligando que se expresa en la superficie de la célula tumoral para inactivar la molécula de muerte programada PD-1 de los linfocitos T; QMT: quimioterapia; MSI-H (microsatellite-instability-high): alta inestabilidad de microsatélites; d-MMR (mismatch-repair-deficient): deficiencia en el sistema reparador de apareamiento de bases; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia; tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

**NOTA:** Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos HR 0,60 (0,45-0,80), quiere decir HR 0,60 (IC 95%, 0,45-0,80).

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer colorrectal es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista genético, habiéndose descrito varios subtipos moleculares en diferentes clasificaciones de consenso. A pesar de ello, el tratamiento sistémico de la enfermedad es uniforme, basándose principalmente en combinaciones de quimioterapia, con 5-fluorouracilo, oxaliplatino y/o irinotecan, asociados o no a anticuerpos monoclonales anti-EGFR o anti-VEGF, según determinadas características de la enfermedad.

Unos de los subtipos mejor descritos son aquellos tumores que presentan deficiencia en el sistema reparador del apareamiento de bases (d-MMR, por sus siglas en inglés), que representan aproximadamente el 15% de todos los tumores colorrectales. Este déficit incapacita a las células para reconocer y reparar mutaciones espontáneas, dando lugar a tumores con una alta carga mutacional y a tumores con alta inestabilidad de microsatélites<sup>1</sup> (MSI-H, por sus siglas en inglés). Estos tumores responden peor a la quimioterapia convencional, aunque hasta ahora continúan siendo el tratamiento estándar.

Los inhibidores del **receptor 1 de muerte programada “PD-1”**, situado en la membrana de linfocitos T, los ha autorizado la FDA para pacientes de cáncer colorrectal metastásico con MSI-H/d-MMR, cuya enfermedad ha progresado después de haber recibido la quimioterapia convencional, porque algunos de estos pacientes han obtenido respuestas duraderas.

El KEYNOTE-177 es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico, que se ha diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del anti-PD-1 Pembrolizumab frente a la Quimioterapia estándar en primera línea de tratamiento de cáncer colorrectal metastásico MSI-H/d-MMR.

**OBJETIVO:** Evaluar la supervivencia libre de progresión y la seguridad de Pembrolizumab frente a la Quimioterapia estándar, en 1ª línea, para pacientes de Cáncer Colorrectal metastásico, con una alta inestabilidad de microsatélites.

---

<sup>1</sup> **Inestabilidad microsatelital:** Cambio que se presenta en ciertas células (como las células cancerosas) en el cual el número de bases repetidas del ADN en un microsatélite (secuencia de ADN corta y repetida) es diferente del número que se heredó. Es posible que la causa de la inestabilidad microsatelital sean errores que no se corrigen cuando se copia el ADN de la célula.

**MÉTODOS:** Ensayo aleatorizado 1:1, controlado, multicéntrico, en fase 3, abierto, no estratificado, de pacientes de 63 años [rango, 64 a 93], con Cáncer Colorrectal metastásico en estadio IV, con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) y deficiencia en el sistema de reparación de desapareamiento de bases (d-MMR), y estatus de rendimiento funcional ECOG (0 ó 1).

Los 153 pacientes asignados al grupo de intervención recibieron una dosis intravenosa de 200 mg de Pembrolizumab cada 3 semanas. Los 154 pacientes asignados al grupo de control recibieron el régimen de Quimioterapia estándar (terapia a base de 5-fluorouracilo con o sin bevacizumab o cetuximab) cada 2 semanas. El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de progresión. El secundario fue la tasa de respuestas parcial y completa.

**RESULTADOS:** En una mediana de seguimiento de 32,4 meses se evaluaron 153 pacientes en el grupo de Pembrolizumab, y 154 en el grupo de Quimioterapia. Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación de la validez de la evidencia en el **suplemento 2**.

**1º Progresión de enfermedad o muerte:** En 32 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 74,88% (64,52%-84,15%) de eventos en el grupo de Pembrolizumab frente al 90% en el grupo de Quimioterapia; HR 0,60 (0,45-0,80)<sup>2</sup>; **NNT 7 (4 a 17) en 32 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 32 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 12,2 meses de *tiempo medio de Supervivencia libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **5 meses (153 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 14,8 meses de *tiempo con Evento, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 7, encontramos que, de cada 7 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento durante los 32 meses si los siete se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento a los 9 meses si los siete se tratan con el control; **b)** 1 no tendrá el evento en los 32 meses ni con la intervención ni con el control; y **c)** 5 tendrán el evento tras 11 meses con la intervención y tras 9 con el control.

## **2º Efectos adversos:**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: **a)** los efectos adversos de cualquier grado, entre el 97,4-99,3% de ambos grupos; y **b)** eventos adversos de grado 5, entre el 0% de ambos grupos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los: **a)** efectos adversos grado 3 ó 4, entre el 56% con pembrolizumab y el 77% con QMT, dentro de cuyos porcentajes hubo 2% vs 9% con fatiga, 2% vs 10% con diarrea, 0% vs 17% con reducción en el conteo de neutrófilos; y **b)** efectos adversos grados 3 ó 4 relacionados con el tratamiento, entre el 22% con pembrolizumab y el 66% con QMT.

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas nnt (con los NNT)**; **tablas t (con los tres tiempos biográficos)**; y **gráficos g (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT)**.

---

<sup>2</sup> El resultado es polémico porque las curvas de supervivencia de ambos grupos se cruzan en una porción tal que, en este caso, ha implicado el no cumplimiento del requisito de que los riesgos sean proporcionales. Se exige metodológicamente el cálculo de las áreas bajo las curvas en este corte temporal para estimar el efecto.

**3º Mortalidad global:** En los 32 meses se han informado 56/153 (36,6%) eventos crudos en grupo de Pembrolizumab y 69/154 (44,8%) eventos crudos en el grupo de QMT. El tamaño de la muestra es pequeño para extraer conclusiones de la comparación en este corte temporal. Para ello haría falta más muestra y/o más tiempo (es decir, más eventos).

**CONCLUSIONES del/la evaluador/a y de la Oficina Eval Mtos:** En pacientes de 63 años [rango, 64-93], con Cáncer Colorrectal avanzado con una alta inestabilidad de microsatélites, a los que se administra Pembrolizumab vs QMT estándar, después de 32 meses de seguimiento:

1. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de grupo de Pembrolizumab frente al grupo de QMT en: **1) Progresión o muerte**, con un **NNT 7 (4 a 17) en 32 meses** y una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de **5 meses en 32 meses** (Validez Moderada); **2) Efectos adversos grado 3 ó 4 relacionados con el tratamiento**, con un 22% vs un 66% (Validez Moderada)
2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los: **a) Efectos adversos de cualquier grado**, con un 97,4-99,3% de ambos grupos; y **b) Efectos adversos grado 5**, con un 0% de ambos grupos. Validez Moderada.
3. El tamaño de la muestra es pequeño para extraer conclusiones de la comparación, en este corte temporal, entre los 56/153 (36,6%) vs 69/154 (44,8%) eventos crudos de **Mortalidad global**.

**Tabla nnt-1: Pacientes de 63 años [rango, 64 a 93], con Cáncer Colorrectal metastásico, con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) y deficiencia en el sistema de reparación de desapareamiento de bases (d-MMR).**

ECA Keynote 177, mediana de seguimiento 32,4 meses	Pembrolizumab, n= 153	QMT estándar CCR, n= 154	Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores		
	Nº Eventos ajustados (%)	Nº Eventos crudos (%)	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Progresión o muerte (*)	74,88% (64,52%-84,15%)	90%	0,60 (0,45-0,80) (*)	15,12% (5,85% a 25,48%) (*)	7 (4 a 17) (*)

**Hoja información al usuario (FACT BOX)**

Nº de pacientes con evento en 32 meses por cada 100 tratados con:	
Pembrolizumab	QMT estándar CCR

75	90
----	----

**Abreviaturas:** IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; HR: hazard ratio.

(\*) El resultado es polémico porque las curvas de supervivencia de ambos grupos se cruzan en una porción tal que, en este caso, ha implicado el no cumplimiento del requisito de que los riesgos sean proporcionales. Se exige metodológicamente el cálculo de las áreas bajo las curvas en este corte temporal para estimar el efecto.

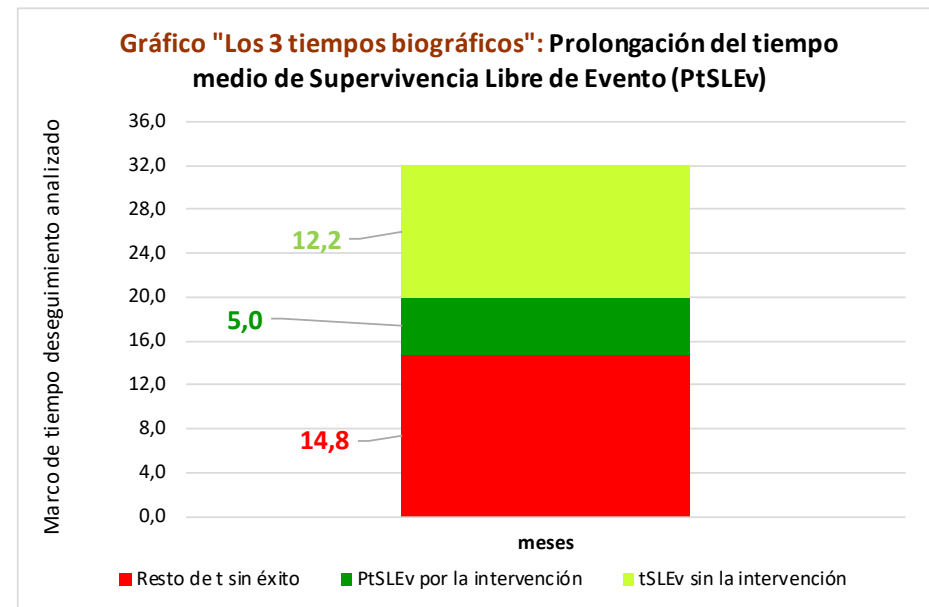
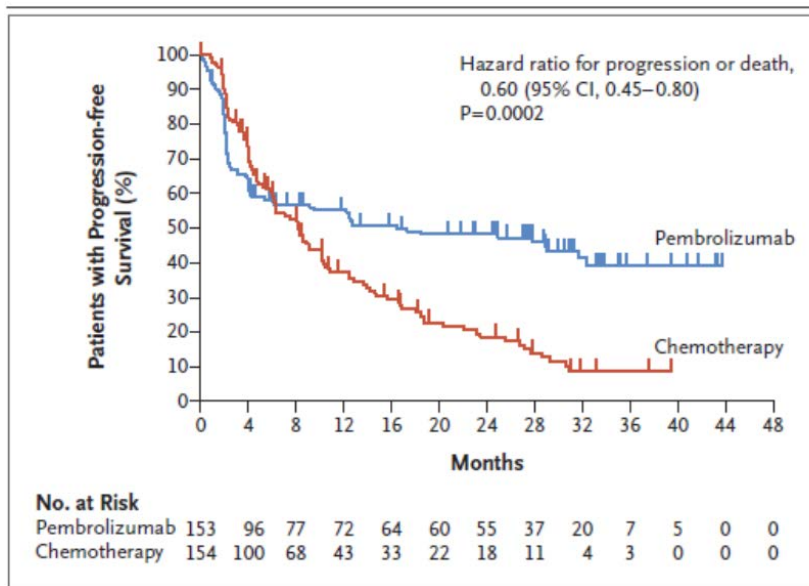
**Tabla t-1 : Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas**

En un área de: 32 meses	Pembrolizumab, n= 153	QMT estándar CCR, n= 154		
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
Supervivencia libre de enfermedad	17,2	12,2	5,0	153

**Abreviaturas:** tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD		
Pembrolizumab, n= 153	QMT estándar CCR, n= 154	
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	Prolongación de la Mediana SLEv meses
16,5	8,2	8,3

Los 3 tiempos biográficos	meses		días
Resto de t sin éxito	14,8	46,2%	450
PtSLEv por la intervención	5,0	15,7%	153
tSLEv sin la intervención	12,2	38,0%	371
	<b>32,00</b>		<b>974</b>



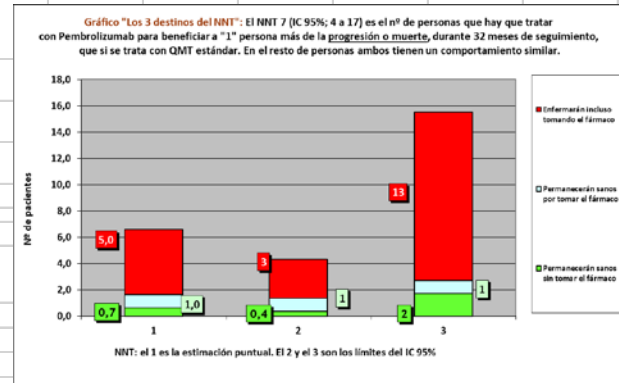
**Gráfico g-2: Cruce de PtSEv x Rg 1 en Supervivencia Libre de Progresión a los 32 meses**

Los 3 destinos del NNT	7	5	1	1
Los 3 tiempos biográficos	meses	meses de los 7 del grupo Interv	meses de los 7 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	14,79	104	139	
PtSEv por la intervención	5,03	120	85	
tSEv sin la intervención	12,18			
	32,00	224	224	

20201203-ECA KN-177 32,4m, CCR-m 1L [Pembr vs QMT], +PFS. André

André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, on behalf of the KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer

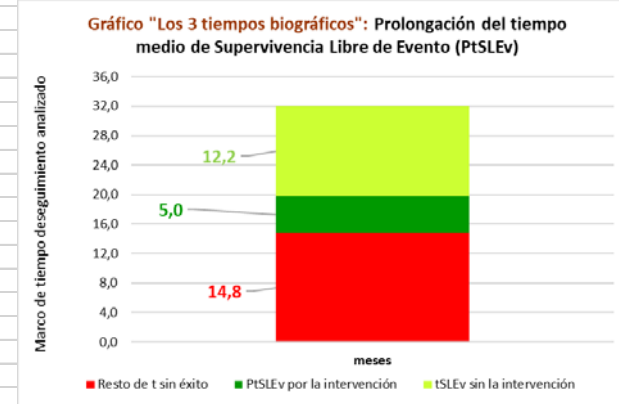
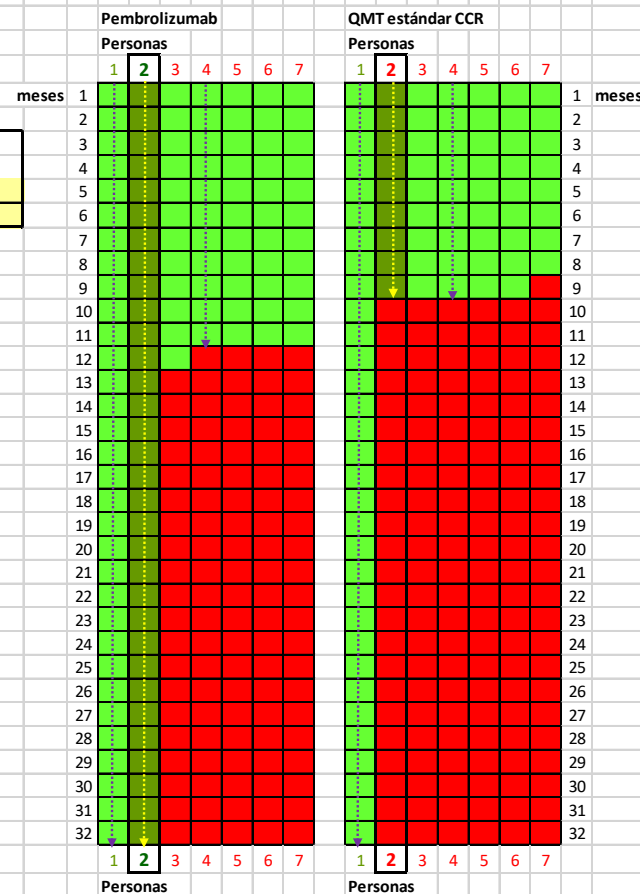
NOTA: Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento



**Supervivencia Libre de Progresión**

Pembrolizumab, n= 153  
QMT estándar CCR, n= 154

En 32 meses por HR			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
74,88%	90%	15%	6,6
88	4,95	1	0,66



<b>Tabla nnt-2: Pacientes de 63 años [rango, 64-93], con Cáncer Colorrectal metastásico, con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) y deficiencia en el sistema de reparación de apareamiento de bases (d-MMR).</b>						
ECA Keynote 177, mediana de seguimiento 32,4 meses	Pembrolizumab, n= 153	QMT estándar CCR, n= 154	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas, en 32 meses			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 32 meses	NNT (IC 95%) en 32 meses	Potencia
Mortalidad por cualquier causa	56/153 (36,6%)	69/154 (44,81%)	0,82 (0,62-1,07)	8,2% (-2,49% a 19,17%)	12 (5 a -40)	30,96%
Respuesta completa	17/153 (11,11%)	6/154 (3,9%)	2,85 (1,16-7,04)	-7,22% (-13,16% a -0,89%)	-14 (-112 a -8)	67,04%
Respuesta parcial	50/153 (32,68%)	45/154 (29,22%)	1,12 (0,8-1,56)	-3,46% (-13,76% a 6,75%)	-29 (15 a -7)	9,60%

<b>Hoja información al usuario (FACT BOX)</b>	
Nº de pacientes con evento en 32 meses por cada 100 tratados con:	
Pembrolizumab	QMT estándar CCR
<b>41</b>	<b>41</b>
<b>11</b>	<b>4</b>
<b>31</b>	<b>31</b>

<b>Tabla nnt-3: Efectos adversos (EA), desde grado 1 (asintomático o síntomas leves) a 5 (muerte relacionada con algún EA)</b>						
ECA Keynote 177, mediana de seguimiento 32,4 meses	Pembrolizumab, n= 153	QMT estándar CCR, n= 143	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas, en 32 meses			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 32 meses	NNT (IC 95%) en 32 meses	Potencia
Con al menos 1 EA de cualquier grado	149/153 (97,39%)	142/143 (99,3%)	0,98 (0,95-1,01)	1,92% (-2,04% a 5,45%)	52 (18 a -49)	24,75%
EA grado 5 (*)	0/153 (0%)	0/143 (0%)	-----	-----	-----	-----
EA grado 3 ó 4 (*) relacionados con el tratamiento	33/153 (21,57%)	94/143 (65,73%)	0,33 (0,24-0,45)	44,17% (34,87% a 54,98%)	2 (2 a 3)	100%
EA grado 3 ó 4 (*) totales	86/153 (56,21%)	111/143 (77,62%)	0,72 (0,61-0,85)	21,41% (11,44% a 32,1%)	5 (3 a 9)	97,39%
Fatiga, grado 3 ó 4	3/153 (1,96%)	13/143 (9,09%)	0,22 (0,06-0,74)	7,13% (1,15% a 12,32%)	14 (8 a 87)	77,37%
Diarrea, grado 3 ó 4	3/153 (1,96%)	14/143 (9,79%)	0,2 (0,06-0,68)	7,83% (1,72% a 13,14%)	13 (8 a 58)	82,46%
Reducción en conteo de neutrófilos, grado 3 ó 4	0/153 (0%)	24/143 (16,78%)	-----	16,78% (9,81% a 22,57%)	6 (4 a 10)	99,96%

<b>Hoja información al usuario (FACT BOX)</b>	
Nº de pacientes con evento en 32 meses por cada 100 tratados con:	
Pembrolizumab	QMT estándar CCR
<b>98</b>	<b>98</b>
<b>0</b>	<b>0</b>
<b>22</b>	<b>66</b>
<b>56</b>	<b>78</b>
<b>2</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>10</b>
<b>0</b>	<b>17</b>

(\*) **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.

**Abreviaturas:** IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.