



INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN

Gabay, Carolina

Inmunoterapia en cáncer de pulmón / Carolina Gabay; contribuciones de María Celeste Díaz ; Johanna Caldano ; Santiago Andrés Pesci ; Augusto Ferreyra Camacho. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2018.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-3945-62-5

1. Medicina. 2. Cáncer. 3. Enfermedades Pulmonares. I. Díaz, Maria Celeste, colab. II. Caldano, Johanna, colab. III. Pesci, Santiago Andrés, colab. IV. Ferreyra Camacho, Augusto, colab. V Título.

CDD 616.994

ISBN 978-987-3945-62-5



Autoridades

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministra de Salud y Desarrollo Social

Dra. Carolina Stanley

Secretario de Gobierno de Salud

Dr. Adolfo Rubinstein

Directora del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Julia Ismael

Coordinadora administrativa

Lic. NahirElyeche

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Coordinadora

Dra. Celeste Díaz

Equipo

Dra. Johanna Caldano | Dra. Carolina Gabay | Lic. Santiago Pesci

Consultor externo: Augusto Ferreyra Camacho

Fecha última revisión del documento: Julio 2018

Contenido

Alcance y Objetivos	3
Introducción	4
Incidencia.....	4
Definición del Problema	4
Cáncer de Pulmón.....	8
NIVOLUMAB	9
PEMBROLIZUMAB.....	17
ATEZOLIZUMAB.....	31
Glosario	36
Anexos	38
Tablas riesgo de sesgo de ensayos incluidos.....	38
Búsqueda bibliográfica	52
Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad	53

ALCANCE Y OBJETIVOS

Una Tecnología Sanitaria se define como el conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, incluyendo a sus sistemas organizativos y de soporte. En el caso del Instituto Nacional del Cáncer, se aboca a medicamentos y prácticas médicas denominadas de alto costo.

La Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) consiste en el proceso de análisis e investigación, dirigido a estimar el valor y contribución relativos de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo además en cuenta su impacto económico y social, pero fundamentalmente adaptándolo al contexto local. Se constituye en un puente entre el conocimiento científico y el proceso de toma de decisiones. Es una herramienta clave para orientar la toma de decisiones de manera racional, basada en métodos científicos. Se realizan valoraciones objetivas de los impactos sanitario, social, ético, organizativo y económico de las técnicas y procedimientos de uso médico-sanitario, que contribuyan a sustentar sobre bases científicas las decisiones de autoridades. Se promueve que la introducción, adopción, difusión y utilización de las tecnologías en salud se haga de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia y de contexto demostrados científicamente.

Esta revisión es material de consulta, no imprime obligación, es una herramienta para el médico y otros profesionales en la planificación de atención a pacientes.

Este documento es un resumen de la evidencia actual, ordenada y valorada según estándares internacionales, en consonancia con las actuales recomendaciones de las sociedades médicas.

PÚBLICO DESTINATARIO: médicos oncólogos, radioterapeutas, cirujanos, clínicos y farmacéuticos relacionados con el Ministerio de Salud de la Nación.

INTRODUCCIÓN

INCIDENCIA

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo en los hombres y la segunda en las mujeres. Tiene un estimado de 1.8 millones de casos y 1.6 millones de muertes anuales.

La incidencia de cáncer de pulmón en Argentina fue de 11.244 casos en el 2012 (9,8%) siendo el segundo en frecuencia en hombres y el cuarto en mujeres.

En nuestro país, el cáncer de pulmón ocasiona más de 9000 muertes por año en ambos sexos lo cual equivaldría a un 15% del total de defunciones por cáncer, el 70% de las cuales se producen en hombres. En la Argentina, la mortalidad por cáncer de pulmón ha disminuido en los hombres desde 1980. Este descenso es más marcado a partir de 1996 con un porcentaje estimado de cambio anual (PECA) de aproximadamente 2%. Por el contrario, en las mujeres la mortalidad por este cáncer aumentó – también a un ritmo sostenido – con un promedio anual del 2% en el periodo 1996-2011.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La denominación cáncer de pulmón avanzado incluye a la enfermedad metastásica ya sea al diagnóstico o en caso de recidiva, involucrando al 70% de los pacientes con esta enfermedad. El 85% de los casos corresponden a la variedad de células pequeñas (CPNCP) y dentro de estos un 70% es de variedad no escamosa. La mayor parte de las personas afectadas son mayores de 60 años y presentan hábito tabáquico.

El cáncer de pulmón metastásico constituye una enfermedad incurable, el objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. La mediana de supervivencia ronda los 20 meses, aunque puede tener amplias variaciones en concordancia con los sitios comprometidos y el volumen de enfermedad, entre los más destacados.

Hasta la fecha el tratamiento estándar para estos estadios consiste en terapias dirigidas para blancos moleculares conocidos y quimioterapia. La elección de cada una de ellas, esquemas, duración o secuencia depende de las características patológicas del tumor; de las características clínicas, especialmente la extensión de enfermedad, patrón de enfermedad metastásico y tasa de crecimiento; exposición a terapias previas, intervalo libre de enfermedad (ILE) o intervalo libre de progresión (ILP); co-morbilidades; consideraciones sobre calidad de vida (especialmente relacionados a efectos no deseados de la quimioterapia); las preferencias del paciente; edad y estado funcional del mismo. En promedio del total de pacientes con cáncer de pulmón solamente un tercio puede recibir algún tipo de terapia sistémica debido a la frecuencia de performance status inadecuado y/o comorbilidades. De estos, menos de la mitad pueden recibir alguna terapia subsecuente.

Las células tumorales tienen mecanismos para suprimir y evadir componentes del sistema inmune. Por lo que el sistema inmunológico, al tener actividad antitumoral, ha sido objeto de investigación en cáncer. Los llamados "inhibidores de punto de control" activan a linfocitos T a

través del bloqueo de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) o su ligando (PD-L1). La expresión de este ligando es a la fecha el único potencial biomarcador predictivo disponible a estos inhibidores en CPNCP.

La presente revisión se enfoca a terapias sistémicas denominadas inmunoterapia: inhibidores de PD-L1 o PD-1 empleadas en la enfermedad avanzada, que cuentan con aprobación por ANMAT para su uso:

CÁNCER DE PULMÓN

	ANMAT ¹	Dosis ²	Indicación ³
NIVOLUMAB <i>(Opdivo)</i> Bristol Myers Squibb	1935/2016 Solución inyectable para infusión intravenosa 40mg/4ml 100mg/10ml	3 mg/kg durante 60 minutos cada 2 semanas	Tratamiento en CPNCP metastasico que muestran progresión durante o después de la terapia basada en platino. Los pacientes con aberración genómica EGFR/ALK deben haber progresado a una terapia aprobada para estas aberraciones.
PEMBROLIZUMAB <i>(Keytruda)</i> MSD	13329/16 2822/17 12910/17 Solución para infusión 100mg vial	200 mg durante 30 minutos cada 3 semanas hasta 24 meses en ausencia de progresión	Tratamiento de CPNCP cuyo tumor expresa PD-L1 y que recibieron quimioterapia conteniendo platino. Los pacientes con aberración genómica EGFR/ALK deben haber progresado a una terapia aprobada para estas aberraciones. Tratamiento primera línea de CPNCP cuyo tumor marque PD-L1 mayor o igual al 50% y no presente las anomalías genómicas EGFR/ALK. Tratamiento primarilínea en combinación con pemetrexed y carboplatino en CPNCP no escamosometastásico (bajo condiciones especiales).
ATEZOLIZUMAB <i>(Tecentriq)</i> Roche	9572/17 Solución para infusión intravenosa 1200mg/20 ml	1200 mg cada 3 semanas	Tratamiento en CPNCP metastasico que muestran progresión durante o después de la terapia basada en platino. Los pacientes con aberración genómica EGFR/ALK deben haber progresado a una terapia aprobada para estas aberraciones.

¹Disposición ANMAT de aprobación del prospecto vigente.

²Dosis recomendada para la indicación aprobada.

³Indicación aprobada en prospecto vigente

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue hasta Junio 2018 inclusive.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo- efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, The Cochrane library, Tripdatabase; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA así como en google.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y metanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos en inglés o español;
- fecha de publicación: hasta Junio 2018;
- adultos mayores de 18 años;
- artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés;
- estudios con descripción del diseño y métodos;
- evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Otro idioma por fuera del inglés o español;
- estudios en animales o in vitro;
- reportes de casos, series de casos o casos y controles;
- otras intervenciones por fuera al objeto de revisión ;
- otra situación clínica por fuera a la analizada (para todas las drogas arriba mencionadas: cáncer mamametastásico);
- otra patología (diferente a cáncer de mama).

Desenlaces: SVG, SLP; seguridad.

De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de resúmenes para revisar si cumplían con los criterios de inclusión. Los resultados de la búsqueda y términos MESH se resumen en la página 6o.

Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE, utilizándose para la valoración de revisiones sistemáticas, metanálisis la herramienta SIGN y AGREE para las guías de práctica clínica.

Certeza en el nivel de evidencia de acuerdo a metodología GRADE: representa la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuada para apoyar una recomendación particular. Se clasifica en 4 niveles:

- **Calidad alta:** es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto.
- **Calidad moderada:** la confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios
- **Calidad baja:** es probable nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.
- **Calidad muy baja:** cualquier estimación del efecto es muy incierta

Se confecciono un perfil de evidencia utilizando la herramienta GRADEpro®.

Se actualizó búsqueda manual hasta Agosto del años 2018 inclusive.

CÁNCER DE PULMÓN

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Debería usarse Nivolumab comparado con Docetaxel en CPNCP avanzado escamoso progresados a primera línea basada en doblete de platino?
2. ¿Debería usarse Nivolumab comparado con docetaxel en CPNCP avanzado no escamoso previamente tratados?
3. ¿Debería usarse Pembrolizumab asociado a platino Pemetrexed vs. Platinopemetrexed en CPNPC no escamoso avanzado sin tratamiento previo?
4. Debería usarse Pembrolizumab vs. Doblete de platino en CPNPC avanzado sin tratamiento previo con PDL₁> 50%?
5. ¿Debería usarse Pembrolizumab comparado con Docetaxel en CPNCP avanzado PDL₁>1% progresados a quimioterapia?
6. ¿Debería usarse Atezolizumab vs. Docetaxel en CPNCP avanzado previamente tratados?

NIVOLUMAB

TECNOLOGÍA

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que reconoce y se une a un receptor de superficie presente en linfocitos llamado PD-L1 (ligando de la proteína 1 de muerte celular programada). Esta proteína es parte de las vías de vigilancia inmunológica, por lo que bloqueando su activación se promueve la respuesta inmune antitumoral. Nivolumab se administra a una dosis 3 mg/kg cada 2 semanas de forma endovenosa. La presentación es de ampolla/viales de de 40 mg/4 ml y 100 mg/10 ml.

TRATAMIENTO EN LÍNEAS SUBSIGUIENTES

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 1 y 2)

Se hallaron 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para la intervención de interés. Uno de fase III₁, multicéntrico, con enrolamiento de Octubre del 2012 a Diciembre del 2013 donde se aleatorizaron 272 pacientes a recibir Nivolumab o docetaxel en segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) escamoso. Se incluyeron pacientes metastásicos o en estadio IIIB progresados a una línea previa de tratamiento basada en platino, independientemente de la expresión de PD-L1 y ECOG hasta 1. La estratificación se realizó según previo uso de paclitaxel y región geográfica. Un 19% de los pacientes enrolados presentaba metástasis tratadas y controladas en sistema nervioso central (SNC). Se excluyeron aquellos con enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune no controlada o tratamiento inmunosupresor.

La mínima de seguimiento fue de 11 meses, con una fecha de cierre de datos en Diciembre del 2014, previo a lo planificado debido a los resultados del análisis interino. El único objetivo primario fue la supervivencia global (SVG), siendo de 9,2 vs 6 meses a favor de la rama con Nivolumab (HR: 0,59; IC95% 0,44 -0,79; P<0,001). La tasa de respuesta objetiva fue de 20% vs 9% en la rama con docetaxel. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 3,5 vs 2,8 meses a favor de la inmunoterapia (HR: 0,62; IC95% 0,47 -0,81; P<0,001). Estos dos últimos fueron objetivos secundarios. Hasta en un 83% de los pacientes aleatorizados se pudo cuantificar, de manera retrospectiva, el porcentaje de PD-L1 que estuvo bien balanceado entre ambas ramas. Según los niveles de expresión de esta proteína (<1%, >1%, <y> 5% y <y> >10%), se observó beneficio en todos los puntos de eficacia con el uso de Nivolumab, aún en aquellos en los que no se pudo cuantificar la expresión del mismo. El análisis de la eficacia según PD-L1 fue evaluado como punto final secundario.

Los subgrupos preespecificados analizados presentaron beneficio para SVG a excepción de aquellos mayores de 75 años (n=29).

¹Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31.

Respecto al perfil de seguridad, Nivolumab mostró mejor tolerancia con una tasa de efectos adversos sólo del 7% en grado 3 y 4, siendo más común la fatiga, en comparación con docetaxel que hubieron hasta un 55% de efectos en grado 3 y 4 con un 2% de muertes relacionadas al tratamiento. Respecto a los efectos inmunomediados por Nivolumab hubo un 4% de hipotiroidismo, 5% de neumonitis y 8% de trastornos gastrointestinales (diarrea o colitis). En cuanto a la severidad de estos, se registraron un evento de colitis grado 3-4 y otro de neumonitis grado 3-4. La discontinuación del tratamiento por toxicidad se produjo en un 3% para Nivolumab comparado con un 10% con docetaxel.

El otro hallazgo es un ECA de fase III², multicéntrico, con fase de enrolamiento de Noviembre del 2012 a Diciembre del 2013 donde se aleatorizaron 582 pacientes pretratados con CPNCP no escamoso a recibir Nivolumab o docetaxel.

Se incluyeron pacientes metastásicos o en estadio IIIB progresados durante o luego de una línea de tratamiento basado en dupletes con platinos, independientemente de la expresión de PD-L1 y ECOG hasta 1. Los pacientes ingresados fueron estratificados según terapia previa de mantenimiento y línea de quimioterapia (segunda o tercera). El estudio permitía incluir pacientes con mutación en EGFR, KRAS o rearrreglo de ALK que hubieran previamente recibido tratamiento dirigido. Se excluyeron aquellos con enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune no controlada o tratamiento inmunosupresor. Se permitió el ingreso con metástasis en SNC siempre que hayan sido tratadas y se hayan mantenido controladas.

La mínima de seguimiento fue de 13,2 meses con una fecha de cierre en Marzo 2015 y agregan un seguimiento adicional para SVG con cierre en Julio del mismo año con una mínima de seguimiento de 17,2 meses. El objetivo primario fue la SVG, con una mediana de 12,2 vs 9,4 meses a favor de la rama con Nivolumab (HR: 0,73; IC96% 0,59- 0,89; P = 0,002). La tasa de respuesta objetiva (punto final secundario) fue de 19% vs 12% en la rama con docetaxel. La mediana en SLP (punto final secundario) fue de 2,3 vs 4,2 meses a favor de docetaxel, en función a estos resultados, los autores postulan una hipótesis biológica y otra estadística, la primera está dada por el menor número de pacientes no fumadores y EGFR mutados, la segunda por una menor carga mutacional, vinculado como un factor predictivo de respuesta a la inmunoterapia. La tasa de progresión a 1 año fue de 19% vs 8 % a favor de Nivolumab. La mediana de duración en la respuesta siendo de 17,2 meses vs 5,6 a favor de Nivolumab.

En un 78% de los pacientes aleatorizados se pudo cuantificar, de forma retrospectiva, el porcentaje de expresión de PD-L1, que estuvo bien balanceado entre ambas ramas. Según los niveles expresados en esta proteína (>1%, > 5% y >10%), el beneficio en todos los puntos de eficacia sólo se presentó en aquellos con expresión de PD-L1. Este análisis fue un objetivo final secundario y el test de interacción sugirió un fuerte poder predictivo entre los niveles de expresión de PD-L1 y el desenlace clínico para todos los puntos de eficacia.

²Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643. Epub 2015 Sep 27.

Los subgrupos prespecificados analizados obtuvieron beneficio en SVG excepto el uso de Nivolumab como tercera línea 3 (n=66), compromiso en SNC (n=68) y presencia de mutación en el EGFR (n=82).

En cuanto al perfil de seguridad, Nivolumab mostró mejor tolerancia con una tasa de efectos adversos en grado 3 y 4 de 10% vs 54% en la rama con docetaxel.

Dentro de los eventos adversos seleccionados por ser potencialmente inmunorelacionados, los más frecuentes fueron: rash (9% vs 3%), prurito (8% vs 1%), eritema (1% vs 4%), diarrea (8% vs 23%), hipotiroidismo (8% vs 0), elevación de transaminasas (3% vs 1%) y neumonitis (3% vs <1%) para Nivolumab y docetaxel respectivamente. Solamente 5 eventos seleccionados en la rama Nivolumab fueron de grado 3-4: rash, dermatitis, colitis y diarrea (un episodio de cada uno a excepción de 2 episodios de diarrea).

Fue publicado en el año 2017, el seguimiento a 2 años de ambos trabajos mencionados³. La tasa de SVG a 2 años con Nivolumab vs. Docetaxel fue de 23% (IC95% 16% -30%) vs 8% (IC95% 4%-13%) en los tumores de estirpe escamosa y de 29% (IC95% 24%-34%) vs 16% (IC95% 12% -20%) En aquellos de estirpe no escamosa. La reducción relativa en el riesgo de muerte con Nivolumab fue similar a las publicaciones previas. La tasa estimada a 2 años de la SLP fue de 16% para Nivolumab en la estirpe escamosa y de 12% en los no escamosos. Dado el alto nivel de censura en este tiempo, el análisis luego de los 2 años de seguimiento debe ser interpretado con precaución.

En el análisis combinado de ambos trabajos, la reducción relativa en el riesgo de muerte (HR) de Nivolumab vs. Docetaxel fue de 0,72 (IC95% 0,62 - 0,84). La expresión mayor al 50% de PD-L1 fue relacionada con mayor beneficio en SVG (HR: 0,42; IC95% 0,28- 0,63).

En cuanto a la seguridad la tasa de eventos adversos relacionados al tratamiento fue más alta con docetaxel (total, 88% vs 68%; grado 3-4 55% vs 10%).

Se realizó la actualización a 3 años de seguimiento⁴ de ambos ensayos. Se observó que el beneficio persistía con un 17% de pacientes vivos a 3 años en rama Nivolumab contra un 8% en la rama de docetaxel. A su vez se realizó un subanálisis en pacientes con metástasis hepáticas que representaban el 23% (N: 193) en ambos estudios, la supervivencia global a 3 años fue del 8% vs el 2% a favor de la rama con Nivolumab. Cabe destacar que en este subgrupo de pacientes, el 100% en la rama con docetaxel realizaron inmunoterapia a la progresión.

³Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, Poddubskaya E, Borghaei H, Felip E, Paz-Ares L, Pluzanski A, Reckamp KL, Burgio MA, Kohlhäeufel M, Waterhouse D, Barlesi F, Antonia S, Arrieta O, Fayette J, Crinò L, Rizvi N, Reck M, Hellmann MD, Geese WJ, Li A, Blackwood-Chirchir A, Healey D, Brahmer J, Eberhardt WEE. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3924-3933. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062. Epub 2017 Oct 12.

⁴Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, Arén Frontera O, Gettinger S, Holgado E, Spigel D, Waterhouse D, Domine M, Garassino M, Chow LQM, Blumenschein G Jr, Barlesi F, Coudert B, Gainor J, Arrieta O, Brahmer J, Butts C, Steins M, Geese WJ, Li A, Healey D, Crinò L. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):959-965. doi: 10.1093/annonc/mdy041.

Un meta análisis del año⁵2017, evaluó la efectividad de inmunoterapia (Pembrolizumba, Nivolumab y Atezolizumab) vs Docetaxel en CPNCP avanzado previamente tratados. El mismo involucró 5 ECA con un total de 3025 pacientes. Los autores concluyen que el empleo de inmunoterapia se asoció a una prolongación en la SVG (HR: 0,69; IC95% 0,63-0,75; P<0,001). En la población con presencia de EGFR mutado no observaron beneficio en este desenlace (HR: 1,11; IC95% 0,80-1,53; P=0,54).

Una revisión sistemática de la literatura⁶, con el objetivo de evaluar el rol de la inmunoterapia (Nivolumab, Atezolizumab o Pembrolizumab) vs Docetaxel en CPNCP avanzados previamente tratados, halló: 5 ECA de fase III, 3 ECA de fase II y un ensayo de fase II/III. Consideraron a la SVG y el perfil de toxicidad como objetivos críticos. Mientras que la SLP, la tasa de respuesta objetiva y la calidad de vida fueron considerados puntos importantes. Esta revisión concluyó que para los pacientes con CPNCP que han progresado a una primera línea de quimioterapia basada en platino hay evidencia suficiente proveniente de ECA de fase III para afirmar que esta intervención produce una mejoría en la SVG que sobrepasa el daño. También al evaluar el uso de Pembrolizumab en primera línea refieren que hay evidencia suficiente para avalar su uso en aquellos con expresión de PD-L1 mayor al 50%.

Otro metaanálisis comparó⁷la eficacia de los agentes anti PD-1/PD-L1 vs docetaxel en pacientes con CPNCP pretratados. El mismo incluyó 4 ECA de fase III involucrando 2737 pacientes. La publicación arriba a la conclusión de que el uso de Atezolizumab, Nivolumab y Pembrolizumab fue asociado a mejor SVG (HR: 0,69; IC95% 0,63-0,75; P<0,00001). Hubo también un beneficio para la SLP (HR: 0,85; IC95% 0,75- 0,96; P=0,007) y duración de la respuesta mediante el empleo de inmunoterapia. Menor frecuencia de efectos adversos de grado 3 fueron observados con inmunoterapia en comparación con docetaxel (OR: 0,19; IC95% 0,12 -0,30; P<0,00001).

Otro metaanálisis⁸fue realizado sobre 5 ECA con 3024 pacientes agregando el subanálisis según nivel de expresión de PD-L1 (<1%, >= 1%, >= 5%, >= 10%, and >= 50%). Si bien concluye que el empleo de inmunoterapia proveyó beneficio en SVG en todos los niveles de expresión de PD-L1, el mismo fue débil para la intervención Atezolizumab y Nivolumab en aquellos pacientes con expresión menor al 1%. Realizan una comparación indirecta entre Nivolumab, Pembrolizumab y Atezolizumab sin mostrar diferencias significativas entre ellos.

⁵Lee CK, Man J, Lord S, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):210–216. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4427

⁶Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clinical Lung Cancer* (2017), doi:10.1016/j.clc.2017.02.001.

⁷Ramos-Esquivel, A., van der Laet, A., Rojas-Vigott, R., Juárez, M., & Corrales-Rodríguez, L. (2017). Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open*, 2(3), e000236. <http://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000236>

⁸Tan PS, Aguiar P Jr, Haaland B, Lopes G. Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer – A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *LungCancer.* 2018 Jan;115:84-88. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.11.017. Epub 2017 Nov 22.

TABLA DE RESUMEN DE HALLAZGOS 1

Pregunta: ¿Debería usarse Nivolumab comparado con docetaxel en CPNCP avanzado escamoso progresados a primera línea basada en doblete de platino?

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab	docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimiento: mínimo de 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	86/135 (63.7%)	113/137 (82.5%)	HR 0.59 (0.44 a 0.79)	183 menos por 1.000 (de 77 menos a 289 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida global (seguimiento: mínimo de 24.2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	110/135 (81.5%)	128/137 (93.4%)	HR 0.62 (0.47 a 0.80) ^b	119 menos por 1.000 (de 48 menos a 212 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mínimo de 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	105/135 (77.8%)	122/137 (89.1%)	HR 0.62 (0.47 a 0.81)	144 menos por 1.000 (de 57 menos a 244 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mínimo de 24.2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no estimable	ninguno	109/135 (80.7%)	128/137 (93.4%)	no estimable ^c		-	CRÍTICO
Eventos adversos G3-4 (seguimiento: mínimo de 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9/131 (6.9%)	71/129 (55.0%)	RR 0.125 (0.065 a 0.240)	482 menos por 1.000 (de 418 menos a 515 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios (seguimiento: mínimo de 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9/131 (6.9%) ^d	31/129 (24.0%) ^e	RR 0.286 (0.142 a 0.567)	172 menos por 1.000 (de 104 menos a 206 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- b. No ajustado
- c. Dato no publicado –sin acceso
- d. No se registraron eventos adversos G5
- e. 2 eventos adversos G5: enfermedad pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar

TABLA DE RESUMEN DE HALLAZGOS 2

Pregunta: ¿Debería usarse Nivolumab comparado con docetaxel en CPNCP avanzado no escamoso previamente tratados?

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab	docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimiento: mínimo mediana 17.2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	206/292 (70.5%)	236/290 (81.4%)	HR 0.72 (0.60 a 0.88)	112 menos por 1.000 (de 42 menos a 179 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida global (seguimiento: mínimo 24.2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	228/292 (78.1%)	247/290 (85.2%)	HR 0.75 (0.63 a 0.91) ^b	91 menos por 1.000 (de 28 menos a 152 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mínimo mediana 13.2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	234/292 (80.1%)	245/290 (84.5%)	HR 0.90 (0.75 a 1.10)	32 menos por 1.000 (de 26 más a 92 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: 24.2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no estimable	ninguno	240/292 (82.2%)	249/290 (85.9%)	no estimable ^d		-	CRÍTICO
Eventos adversos G3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	30/287 (10.5%)	144/268 (53.7%)	RR 0.195 (0.136 a 0.278)	433 menos por 1.000 (de 388 menos a 464 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios (seguimiento: mínimo mediana 13.2 meses)												

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab	docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	21/278 (7.6%)	53/268 (19.8%)*	RR 0.370 (0.230 a 0.596)	125 menos por 1.000 (de 80 menos a 152 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- b. No ajustado.
- c. Se observa tanto perjuicio como beneficio para este punto final primario en esta población
- d. Dato no publicado –sin acceso
- e. Un evento G₅ secundario a neutropenia febril

VALORES Y PREFERENCIAS

Se evaluó la calidad de vida, en el de Brahmer J. y col (2015), a través de dos instrumentos validados de reporte por pacientes⁹. Los valores basales fueron similares entre ambas ramas.

En la semana 12, la tasa de mejoría de síntomas relacionados a la enfermedad fue similar entre Nivolumab y docetaxel. Posteriormente en las semanas 24,30 y 42 se observó mejoría en los valores de la rama Nivolumab y peoría en el grupo docetaxel. El tiempo al deterioro en la calidad de vida fue mayor en el grupo que empleó Nivolumab.

En el ECA que evaluó la calidad de vida en tumores escamosos el tiempo al deterioro demostró beneficio estadísticamente significativo a favor de Nivolumab según la publicación de agencia canadiense (PCADTH)¹⁰.

USO DE RECURSOS

NICE, recomienda el uso de Nivolumab en la segunda línea de tratamiento en CPNPC avanzado de estirpe escamosa¹¹, solo si es financiado a través de "cancerdrugfund" (NHS) y Nivolumab no se utiliza más allá de los dos años. En cuanto a la estirpe no escamosa¹², esta agencia, si bien recomienda el empleo de Nivolumab bajo el mismo esquema de acceso y de uso no mayor a los dos años agrega que el tumor debe ser PD-L1 positivo (no aclara porcentaje). Esta decisión está basada en su apreciación de costo efectividad, siendo éste el subgrupo con plausibilidad potencial para que sea costo efectivo según el umbral elegido por esta agencia.

La agencia canadiense (PCADTH) P¹³ recomienda el empleo de Nivolumab, tanto en histologías escamosa y no escamosa, siempre que la costo efectividad sea mejorada. Considera que hay

⁹Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, Dastani H, Spigel DR, Gralla RJ. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. Eur J Cancer. 2018 Aug 10;102:23-30. doi: 10.1016/j.ejca.2018.05.005. [Epub ahead of print]

¹⁰ Disponible en : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nslc_fn_rec.pdf (Junio 2016)

¹¹ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta483> (noviembre 2017)

¹² Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta484> (noviembre 2017)

¹³ Disponible en : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nslc_fn_rec.pdf (Junio 2016)

incertidumbre acerca del rol de PDL-1 y el umbral utilizado por el cual un paciente no debe ser tratado, por lo que el empleo de Nivolumab no debe ser restringido según la expresión de este marcador.

Una valoración de costo efectividad¹⁴ desde la perspectiva del sistema de salud de U.S.A (medicare) del uso de inmunoterapia que incluyó 4 ECA (2 con Nivolumab, 1 con Pembrolizumab y otro con Atezolizumab) concluyó que la selección de pacientes según expresión de PD-L1 aumenta QALY por 183% con una disminución del ICER de 65%.

ACEPTABILIDAD

La guía de NCCN¹⁵ V 6.2018 recomienda el uso de Nivolumab en líneas subsiguientes con categoría 1, independientemente del subtipo histológico. De todas formas, comenta que en los tumores no escamosos que no expresaron PD-L1, Nivolumab no demostró beneficio en SVG pero sí mayor duración de la respuesta y menor efectos adversos.

La guía ESMO¹⁶ recomienda el uso de Nivolumab en pacientes pretratados con categoría IA en escamosos y IB en no escamosos. Los autores refieren que aquellos pacientes con positividad para PD-L1 se benefician con el uso de Nivolumab en comparación con docetaxel mientras que en aquellos pacientes con ausencia de expresión de PD-L1, Nivolumab no demostró mayor beneficio que docetaxel en SVG aunque sí un perfil tóxico más favorable.

¹⁴ Aguiar PN Jr, Perry LA, Penny-Dimri J, Babiker H, Tadokoro H, de Mello RA, Lopes GL Jr. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immunecheckpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC.

Ann Oncol. 2017 Sep 1;28(9):2256-2263. doi: 10.1093/annonc/mdx305.

¹⁵ Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (agosto 2018)

¹⁶ Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

PEMBROLIZUMAB

TECNOLOGÍA

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea a la proteína de muerte programada 1 (PD-1). Debido a este bloqueo Pembrolizumab promueve la respuesta inmune antitumoral. Pembrolizumab se aplica a una dosis de 200 mg dosis total o 2 mg/kg cada 3 semanas de forma endovenosa. Se presenta en viales de 4 ml a con una concentración de 25mg/ml.

PRIMERA LÍNEA ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA

RESUMEN DE HALLAZGOS(ver Tabla Resumen de hallazgos 3)

Un ensayo de fase II abierto, multicéntrico y aleatorizado 1:1, evaluó Pembrolizumab a una dosis total de 200 mg asociado a 4 ciclos de carboplatino AUC 5 con Pemetrexed en pacientes con CPNPC no escamoso avanzado, sin tratamiento previo, ECOG hasta 1 y con ausencia de mutaciones en EGFR o traslocaciones ALK, independientemente de la expresión de PD-L1. Los participantes fueron estratificados según nivel de PD-L1 (<1% vs ≥1%). Luego de los 4 ciclos de quimioterapia, se planificó mantenimiento con pemetrexed y en caso de asignación a la rama Pembrolizumab, continuar con éste hasta un máximo de 2 años en ausencia de progresión y adecuada tolerancia. Se permitió el uso de Pembrolizumab a la progresión en aquellos participantes del grupo de quimioterapia sola. El reclutamiento de los 123 pacientes fue desde Noviembre 2014 hasta Enero 2016. El objetivo final primario fue respuesta objetiva. La SLP fue un punto final secundario así como también la SVG. Sin embargo para esta última no se asignó nivel de alfa por lo que los resultados son descriptivos.

En el primer¹⁷ análisis publicado con una mediana de seguimiento de 10,6 meses (Agosto 2016), la tasa de respuesta objetiva y la SLP fueron favorables para la asociación de quimioterapia con Pembrolizumab sin diferencias estadísticamente significativa para SVG.

Los eventos adversos de grado 3 o más relacionados al tratamiento en el grupo combinado fueron: anemia (12%), neutropenia (5%), falla renal aguda (3%), linfopenia (3%), fatiga (3%), sepsis (3%) y trombocitopenia (3%). Una muerte por sepsis fue relacionada con la combinación y dos muertes fueron asociadas al uso de quimioterapia sola (sepsis y pancitopenia).

Recientemente se publicaron resultados de este ensayo con una mediana de seguimiento de 23,9 meses (fecha de cierre Diciembre 2017)¹⁸. La tasa de respuesta objetiva fue de 56,7% con Pembrolizumab mas carboplatino pemetrexed vs 30,2% con carboplatino mas pemetrexed. La diferencia entre ambas fue de 26,4 % (IC95% 8,9%–42,4%; nominal P=0,0016). El HR para SLP fue de 0,53 (IC95% 0,33–0,86; nominal P=0,0049) con una mediana de 24 meses en la rama

¹⁷Corey J Langer, Shirish M Gadgeel, Hossein Borghaei, Vassiliki A Papadimitrakopoulou, Amita Patnaik, Steven F Powell, Ryan D Gatzler, Renato G Martins, James P Stevenson, Shadia I Jalal, Amit Panwalkar, James Chih-Hsin Yang, Matthew Gubens, Lecia V Sequist, Mark M Awad, Joseph Fiore, Yang Ge, Harry Raftopoulos, Leena Gandhi, for the KEYNOTE-021 investigators* Lancet Oncol 2016 Published Online October 9, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3)

¹⁸Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gatzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Chih-Hsin Yang J, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, Fiore J, Saraf S, Keller S, Gandhi L, 24-Month Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab As First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, Journal of Thoracic Oncology (2018), doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.004.

experimental y de 9,3 meses en la rama control. El HR para SVG fue de 0,56 (IC95% 0,32–0,95; nominal P=0.0151) a favor del uso de Pembrolizumab sin alcanzar aun la mediana en este grupo.

En un ensayo¹⁹ multicéntrico, fase III, aleatorizado 2:1 y doble ciego, se reclutaron 616 pacientes desde Febrero del 2016 a Marzo del 2017 donde se evaluó la utilidad de Pembrolizumab 200 mg dosis total cada 3 semanas o placebo asociado a cis o carboplatino y pemetrexed en pacientes con CPNPC no escamoso sin tratamiento previo, ECOG hasta 1 e independientemente de la expresión de PD-L1. El tratamiento planificado constó de 4 ciclos de triplete seguido de pemetrexed mantenimiento con o sin Pembrolizumab según la rama. En caso de ausencia de progresión y buena tolerancia Pembrolizumab se utilizó hasta 35 ciclos. Se excluyeron aquellos pacientes con EGFR mutad, rearrreglo de ALK, metástasis cerebrales sintomáticas, enfermedades autoinmunes y uso de inmunosupresores o corticoides. Los participantes fueron estratificados según: PD-L1 mayor o menor a 1 %, empleo de cis o carboplatino, fumadores o no. A la progresión, se permitió el entrecruzamiento del grupo placebo para realizar Pembrolizumab como monodroga.

Tanto la SVG como la SLP fueron los objetivos primarios. La publicación reporta, con una mediana de seguimiento de 10,5 meses y fecha de cierre en Noviembre de 2017, el primer análisis interino. La tasa de SVG a 12 meses fue de 69,2% vs 49,4% en la rama con Pembrolizumab y placebo respectivamente (HR: 0,49; IC95% 0,38-0,64; P<0,001), este beneficio se observó en los diferentes subgrupos analizados (edad, sexo, ECOG y metástasis en SNC). En cuanto a los distintos niveles de expresión de PD-L1, en todos ellos se observó beneficio, siendo mayor éste en el subgrupo con expresión mayor al 50% (HR: 0,42; IC95% 0,26 -0,68). La mediana de SLP fue de 8,8 vs 4,9 meses a favor de la rama con Pembrolizumab (HR: 0,52; IC95% 0,43- 0,64; P<0,001). El análisis de subgrupos fue favorable para Pembrolizumab para todos a excepción de aquellos con expresión de PD-L1 menor a 1% (HR: 0,75; IC95%0,53 -1,05). La tasa de respuesta fue favorable para Pembrolizumab (47,6% vs 18,9 %). La tasa de uso de inmunoterapia a la progresión fue de 41,3%. De éstos, 67 participantes utilizaron Pembrolizumab y otros 18 fármacos de antiPD1/PD-L1. La proporción de entrecruzamiento fue similar en todos los grupos de expresión de PD-L1. Los desenlaces de eficacia no fueron ajustados a la tasa de entrecruzamiento.

Los eventos adversos fueron similares en ambas ramas siendo los más frecuentes: náuseas, anemia y fatiga. Respecto a las toxicidades inmunomediadas fueron similares a las reportadas con Pembrolizumab en monoterapia. Los efectos adversos grado 3,4 y 5 fueron del 8,9% con inmunoterapia, principalmente hipo/hipertiroidismo; a su vez 8 pacientes tuvieron que discontinuar tratamiento definitivamente por insuficiencia renal aguda asociado a nefritis de grado 3-4.

¹⁹Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16.

Se realizó un metanálisis de estos estudios (ver resultado en tabla Resumen de Hallazgos 3 y anexo).

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 3

Pregunta: ¿Debería usarse Pembrolizumab asociado a platino pemetrexed comparado con platino pemetrexed en CPNPC no escamoso avanzado sin tratamiento previo?

Calidad de la evidencia							Número de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab asociado a platino pemetrexed	platino pemetrexed	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	a	a	HR 0.50 (0.40 a 0.64)	c	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	a	a	HR 0.52 (0.43 a 0.63)	c	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos G 3-4-5												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	295/464 (63.6%)	149/264 (56.4%)	RR 1.126 (0.990 a 1.230)	71 más por 1.000 (de 6 menos a 130 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos inmunorelacionados												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	103/464 (22.2%)	31/264 (11.7%)	RR 1.89 (1.30 a 2.74)	105 más por 1.000 (de 35 más a 204 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- Número de eventos no publicados en el ensayo de mayor peso (80%) –sin acceso
- La intervención no es más segura que el estándar
- Se realizó metanálisis de las comparaciones

VALORES Y PREFERENCIAS

El ensayo de Gandhi L. y col., reporta el análisis de²⁰ la calidad de vida utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13 en los ciclos 1 a 5, luego cada 3 ciclos durante un año y posteriormente cada 4 ciclos en el segundo año. Se valoraron 602 participantes con una adherencia del 90% en la semana 12. Cabe aclarar que los valores p son nominales. El uso de Pembrolizumab no se vinculó a un deterioro en la calidad de vida.

USO DE RECURSOS

No se ha hallado evidencia al respecto

²⁰Garassino M. et al. Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + pemetrexed (pem) + platinum (plt) for metastatic NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9021)

ACEPTABILIDAD

La guía NCCN²¹ v6.2018 recomienda Pembrolizumab con carboplatino mas pemetrexed en pacientes con CPNCP no escamosos y ECOG hasta 1 con categoría 1.

PRIMERA LÍNEA PD-L1 \geq 50%

RESUMEN DE HALLAZGOS (ver Tabla Resumen de hallazgos 4).

En un ensayo fase III²², multicéntrico, con un periodo de reclutamiento de Septiembre del 2014 hasta Octubre del 2015, se aleatorizaron de manera 1:1, 305 pacientes con CPNCP metastásico, sin tratamiento previo y ECOG menor o igual a 1, que expresaran al menos 50% de PD-L1, a recibir Pembrolizumab en primera línea de tratamiento comparado con 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada agentes platinantes asociados a gemcitabina, paclitaxel o pemetrexed (solamente en tumores no escamosos) a elección del investigador previo a la aleatorización. Fueron excluidos aquellos con mutaciones sensibilizantes del EGFR o traslocaciones ALK y los que presentaban metástasis en SNC no tratadas. Los participantes fueron estratificados según ECOG y subtipo histológico. Se permitió el entrecruzamiento de la rama quimioterapia a Pembrolizumab. La dosis empleada de Pembrolizumab fue de 200 mg cada 3 semanas hasta 35 ciclos.

La mediana de seguimiento en esta publicación fue de 11,2 meses, con una fecha de cierre en Mayo de 2016, correspondiente al segundo análisis interino. El objetivo primario fue la SLP, siendo de 10,3 meses contra 6 meses a favor de la inmunoterapia (HR: 0,50; IC95% 0,37-0,68; P<0,001). La tasa de respuesta fue de 44,8% vs 27,8% a favor de Pembrolizumab. La SVG a 6 meses fue de 80,2% vs 70,4% (HR: 0,60; IC95% 0,41 – 0,89; P = 0,005) a favor de la inmunoterapia considerando que el 43,7 % de los pacientes realizaron entrecruzamiento para recibir Pembrolizumab al momento de la publicación. Dentro de los subgrupos analizados, la presencia de metástasis en SNC no se relacionó con beneficio en los puntos finales estudiados, sin embargo solo estuvo representado por 28 participantes.

La incidencia de efectos adversos con Pembrolizumab fue de 73,4 % vs 90% en la rama comparativa, con grados 3,4 y 5 del 26,6 % vs 53,3% respectivamente.

Los eventos inmunomediados en la rama Pembrolizumab fueron de 29,2%. De estos los de grado 3-4 fueron: reacción en piel (3,9%), neumonitis (2,6%) y colitis (1,3%). No se observaron eventos de grado 5.

Debido a los resultados de este análisis interino, el comité revisor decide finalizarlo de forma temprana.

²¹Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (agosto 2018)

²²Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10; 375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8.

A modo de presentación oral en el congreso Mundial de Cáncer de Pulmón 2017, se expusieron los resultados de SVG con mayor seguimiento²³ (mediana 25,2 meses). En la fecha de cierre empleada para el análisis (Julio 2017) persistía el beneficio en este punto final secundario para Pembrolizumab, con una mediana de SVG de 30 meses vs de 14,2 meses en aquellos que utilizaron quimioterapia. El HR fue de 0,63 (IC95% 0,47-0,86; P=0,002). Estos datos no fueron ajustados al entrecruzamiento realizado por 82 participantes de la rama quimioterapia.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 4

Pregunta: ¿Debería usarse: Pembrolizumab comparado con Doblete de platino en CPNPC avanzado sin tratamiento previo con PDL1 > 50%?

Nº de estudios	Calidad de la evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab	Doblete de platino	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 25.2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	73/154 (47.4%)	96/151 (63.6%)	HR 0.63 (0.47 a 0.86)	165 menos por 1.000 (de 55 menos a 258 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 11.2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	a	a	HR 0.50 (0.37 a 0.68)	1 menos por 1.000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos G 3-4-5 (seguimiento: mediana 11.2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	41/154 (26.6%)	80/150 (53.3%)	RR 0.50 (0.37 a 0.68)	267 menos por 1.000 (de 171 menos a 336 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios (seguimiento: mediana 11.2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	29/154 (18.8%) ^c	31/150 (20.7%) ^d	RR 0.90 (0.58 a 1.43)	21 menos por 1.000 (de 87 menos a 89 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos inmunorelacionados (seguimiento: mediana 11.2 meses)												

²³Brahmer, J. et al. OA 17.06 Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS ≥50% Journal of Thoracic Oncology, Volume 12, Issue 11, S1793 - S1794

Nº de estudios	Calidad de la evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab	Doblete de platino	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	45/154 (29.2%) ^e	7/150 (4.7%) ^f	RR 6.26 (2.90 a 13.44)	245 más por 1.000 (de 89 más a 581 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo.

EXPLICACIONES

- Datos no publicados-sin acceso
- La intervención evaluada no es más segura que el standard para esta comparación
- Un evento G₅
- 3 eventos G₅
- 15 eventos fueron G₃₋₄
- Un evento G₃₋₄

VALORES Y PREFERENCIAS

Del ensayo de Reck M. y col (2016), se realizaron²⁴ sub-análisis de calidad de vida utilizando 3 cuestionarios validados (QLQ-C30, QLQ-LC13 y EQ-5D-3L) siendo los resultados favorables para el empleo de Pembrolizumab, con una adherencia al tratamiento mayor del 90%.

USO DE RECURSOS

NICE²⁵ sugiere el uso de Pembrolizumab en aquellos pacientes con CPNCP sin tratamiento previo con PD-L1 mayor o igual al 50% y ausencia de mutaciones en el EGFR o traslocación de ALK sólo si se utiliza por un periodo de hasta 2 años y existe un descuento confidencial para mejorar la costo efectividad. Si bien sugiere que el uso sea hasta los 2 años, la adecuada duración del tratamiento aún es desconocida.

La agencia canadiense (PANCADTH)²⁶ recomienda el reintegro bajo la condición de mejora en el nivel de costo efectividad hasta los 35 ciclos en caso de buena tolerancia y ausencia de progresión de enfermedad. Justifica su decisión por el beneficio neto en SVG y SLP a expensas de menor deterioro en la calidad de vida y menor toxicidad que los esquemas de quimioterapia.

En cuanto a la dosis sugiere el uso de hasta 200 mg dosis total, ya que si bien los ensayos previos utilizaron 2 mg/kg, no hay evidencia que la dosis mayor a 200 mg dosis total sea más efectiva, en cambio el empleo de 2mg/kg aumenta el costo.

²⁴Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Zhang J, Lubiniecki GM, Deitz AC, Rangwala R, Reck M. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1600-1609. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30690-3. Epub 2017 Nov 9.

²⁵Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531> (julio2018)

²⁶Disponible en : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nslc_1stln_fn_rec.pdf (septiembre 2017)

ACEPTABILIDAD

La guía de NCCN²⁷ V6.2018 (agosto 2018) recomienda el uso de Pembrolizumab con categoría 1 en aquellos pacientes con CPNCP sin tratamiento previo y expresión de PD-L1 mayor al 50 %. La guía de ESMO²⁸ en su algoritmo solo lo recomienda Pembrolizumab en la primera línea de tratamiento sistémico para aquellos tumores que aparte de expresión de PD-L1 mayor al 50% presenten el subtipo histológico no escamoso.

LINEAS SUBSIGUIENTES

RESUMEN DE HALLAZGOS (ver Tabla Resumen de hallazgos 5).

Un ensayo de fase II/III abierto²⁹, multicéntrico, aleatorizado 1:1:1 con periodo de reclutamiento entre Agosto del 2013 y Febrero del 2015 que evaluó la utilidad de Pembrolizumab en 1034 pacientes con CPNCP metastásico, ECOG menor o iguala 1, progresados a un doblete de platino y que tuvieran expresión de de PD-L1 $\geq 1\%$. Los pacientes que presentaban mutación de EGFR o rearrreglo de ALK debían haber progresado a inhibidores de tirosina quinasa. El estudio constó de 3 ramas una que recibió Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas, otra Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas y otra docetaxel 75mg/m² cada 3 semanas. Pembrolizumab podía ser recibido en caso de tolerancia y ausencia de progresión hasta 24 meses.

Aquellos pacientes con metástasis en SNC activas fueron excluidos. Si bien se permitió el ingreso de aquellos pacientes con mutaciones del EGFR y traslocaciones ALK estos representaron solamente el 8% y 1% de la población total del estudio. Los pacientes fueron estratificados según expresión de PD-L1 mayor o menor del 50% luego del reclutamiento de 441 pacientes y de que el punto de corte fue establecido.

Los objetivos primarios fueron evaluar SVG y SLP tanto en la población total del estudio como en el subgrupo con expresión PD-L1 mayor o igual al 50%. La mediana de seguimiento, en la fecha de cierre de datos para esta publicación (30 Septiembre 2015), fue de 13,1 meses.

La mediana de SVG en la población total fue de: 10,4; 12,7 y 8,5 meses para Pembrolizumab 2mg/kg, Pembrolizumab 10 mg/kg y docetaxel 75 mg/m² respectivamente. En cuanto a la disminución del riesgo de muerte la comparación entre Pembrolizumab, en ambas dosis evaluadas, y docetaxel fue a favor del uso de la inmunoterapia. La comparación de la SVG entre ambas dosis de Pembrolizumab no tuvo diferencias significativas (HR: 1,17; IC95% 0,94–1,45).

²⁷ Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (agosto 2018)

²⁸ Disponible en : <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendation>

²⁹ **Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB.** Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. **Lancet. 2016 Apr** 9;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19.

En cuanto a la SVG en la población con expresión de PD-L1 mayor o igual al 50% también hubo beneficio para la intervención Pembrolizumab independientemente de la dosis, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que emplearon Pembrolizumab.

Este ensayo no fue diseñado con poder estadístico suficiente para detectar diferencias en aquellos participantes con expresión de PD-L1 entre 1 y 49%.

No hubo diferencias en la SLP en la población total del estudio para la comparación entre las ramas con Pembrolizumab y la rama docetaxel. Para aquellos pacientes con una expresión de PD-L1 mayor o igual al 50% el uso de Pembrolizumab se asocio a un beneficio en la reducción del riesgo de progresión en comparación con docetaxel. Esta diferencia no fue observada, para este punto final, entre las distintas dosis utilizadas de Pembrolizumab.

En el análisis conjunto de ambas ramas con Pembrolizumab vs docetaxel de los subgrupos preespecificados, no se observó beneficio en SVG para aquellos con presencia de mutaciones en el EGFR y traslocaciones ALK. El subtipo escamoso fue analizado de manera posthoc sin presentar beneficio en este objetivo. Tanto el empleo de tejido archivado o nuevo no demostró diferencias en los desenlaces evaluados.

Los eventos de grado 3-5 se reportaron en un 13% de la rama Pembrolizumab 2 mg/kg, 16% en la rama Pembrolizumab 10 mg/kg y 35% de la rama docetaxel. Las muertes en las ramas con Pembrolizumab atribuidas al tratamiento fueron 6 (3 en cada grupo). Los eventos fueron secundarios a : neumonitis (n=3), neumonía (n=2), infarto de miocardio (n=1). Cinco muertes fueron atribuidas al uso de docetaxel. Los eventos seleccionados por ser potencialmente relacionados sucedieron en un 20% del grupo Pembrolizumab 2 mg/kg y un 19% en el grupo Pembrolizumab 10 mg/kg grupo. Los más frecuentes de estos fueron: hipotiroidismo, hipertiroidismo y neumonitis. Los únicos que tuvieron una severidad grado 3-5 fueron neumonitis y reacciones cutáneas.

Con respecto a los metanálisis que involucra esta droga en esta población ya fueron descritos en el apartado Nivolumab.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 5

Pregunta: ¿Debería usarse Pembrolizumab 10 mg/kg comparado con docetaxel en CPNCP avanzado PDL1>1% progresados a quimioterapia?

Nº de estudios	Calidad de la evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 10 mg/kg	docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	156/346 (45.1%)	193/343 (56.3%)	HR 0.61 (0.49 a 0.75)	166 menos por 1.000 (de 100 menos a 229 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 10 mg/kg	docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	254/346 (73.4%)	256/343 (74.6%)	HR 0.79 (0.66 a 0.94)	85 menos por 1.000 (de 22 menos a 151 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos.

Pregunta: ¿Debería usarse Pembrolizumab 2 mg/kg comparado con docetaxel en CPNCP avanzado PDL1>1% progresados a quimioterapia?

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 2 mg/kg	Docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	172/344 (50.0%)	193/344 (56.1%)	HR 0.71 (0.58 a 0.88)	118 menos por 1.000 (de 46 menos a 181 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	266/344 (77.3%)	256/343 (74.6%)	HR 0.78 (0.74 a 1.05)	89 menos por 1.000 (de 17 más a 109 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos.

EXPLICACIONES

- a. Se observa tanto perjuicio como beneficio para este punto final primario en esta población.

Pregunta: ¿Debería usarse Pembrolizumab 10 mg/kg comparado con Pembrolizumab 2 mg/kg en CPNCP avanzado PDL1>1% progresados a quimioterapia?

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 10 mg/kg	Pembrolizumab 2 mg/kg	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	156/346 (45.1%)	172/344 (50.0%)	HR 1.17 (0.94 a 1.45)	56 más por 1.000 (de 21 menos a 134 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	254/346 (73.4%)	266/344 (77.3%)	HR 1.09 (0.92 a 1.30)	28 más por 1.000 (de 29 menos a 81 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

EXPLICACIONES

- a. Se observa tanto perjuicio como beneficio para este punto final primario en esta población

b. La probabilidad de presentar un efecto adverso G₃₋₄ no es mayor en una intervención por sobre la otra

Pregunta: ¿Debería usarse Pembrolizumab 10mg/kg comparado con docetaxel en CPNCP avanzado PDL₁>50% progresados a quimioterapia?

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 10mg/kg	docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	60/151 (39.7%)	86/152 (56.6%)	HR 0.50 (0.36 a 0.70)	225 menos por 1.000 (de 123 menos a 306 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	97/151 (64.2%)	118/152 (77.6%)	HR 0.58 (0.45 a 0.78)	196 menos por 1.000 (de 87 menos a 286 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos.

Pregunta: ¿Debería usarse Pembrolizumab 2 mg/kg comparado con docetaxel en CPNCP avanzado PDL₁>50% progresados a quimioterapia?

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 2 mg/kg	docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	58/139 (41.7%)	86/152 (56.6%)	HR 0.54 (0.38 a 0.77)	203 menos por 1.000 (de 92 menos a 294 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	89/139 (64.0%)	118/152 (77.6%)	HR 0.59 (0.44 a 0.78)	190 menos por 1.000 (de 87 menos a 294 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos.

Pregunta: ¿Debería usarse Pembrolizumab 10 mg/kg comparado con Pembrolizumab 2 mg/kg en CPNCP avanzado PDL1>50% progresados a quimioterapia?

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 10 mg/kg	Pembrolizumab 2 mg/kg	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
sobrevida global (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	60/151 (39.7%)	58/139 (41.7%)	HR 1.12 (0.77 a 1.62)	37 más por 1.000 (de 77 menos a 166 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	97/151 (64.2%)	89/139 (64.0%)	HR 1.01 (0.75 a 1.36)	4 más por 1.000 (de 105 menos a 111 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos.

EXPLICACIONES

- a. No hay beneficio de una intervención sobre otra.

Pregunta: ¿Es seguro Pembrolizumab a 2 o 10 mg/kg comparado con docetaxel en CPNCP avanzado progresados a quimioterapia?

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab	docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos grado 3-5 (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	98/682 (14.4%)	109/309 (35.3%)	RR 0.407 (0.321 a 0.520)	209 menos por 1.000 (de 169 menos a 240 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

EXPLICACIONES

- a. Debido a no diferencia en EA entre las dosis diferentes de pembrolizumab, se consolida la intervención a comparar

Pregunta: ¿Es seguro Pembrolizumab 10 mg/kg comparado con Pembrolizumab 2 mg/kg en CPNPC avanzado progresados a quimioterapia?

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 10 mg/kg	Pembrolizumab 2 mg/kg	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos grado 3-5 (seguimiento: mediana 13.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	55/343 (16.0%)	43/339 (12.7%)	RR 1.264 (0.873 a 1.830)	33 más por 1.000 (de 16 menos a 105 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos inmunomediados (seguimiento: mediana 13.1 meses) ^c												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	64/343 (18.7%)	69/339 (20.4%)	RR 0.92 (0.67 a 1.25)	16 menos por 1.000 (de 51 más a 67 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo.

EXPLICACIONES

- Se observa tanto beneficio y perjuicio con la intervención evaluada
- La probabilidad de presentar un efecto adverso G₃₋₄ no es mayor en una intervención por sobre la otra
- Debido a la baja frecuencia y severidad de los eventos de este tipo reportados en la rama Docetaxel, se desestima la valoración

VALORES Y PREFERENCIAS

No se hallaron publicaciones.

USO DE RECURSOS

NICE³⁰ recomienda el uso de Pembrolizumab en esta circunstancia sólo si, la compañía provee un descuento (confidencial) y la duración del tratamiento no es mayor a 2 años. La dosis indicada es de 2 mg/kg cada 3 semanas.

La agencia canadiense (PANCADTH)³¹, utilizando la misma evidencia (Herbst R. S. y col, 2016), concluye que hay un beneficio neto en la SVG en el uso de Pembrolizumab en esta población. La

³⁰ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428> (septiembre 2017)

compañía para la evaluación realizada por esta agencia, entrega un análisis de calidad de vida donde si bien se observó una tendencia a menor detrimento con Pembrolizumab, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. De todas formas esta información al no estar publicada, no está exenta de sesgo de reporte selectivo.

La valoración de cosot efectiva hallada fue descrita en el apartado Nivolumab.

ACEPTABILIDAD

La guía NCCN³² v6.2018 recomienda su uso con categoría 1 y la guía de ESMO³³ con categoría IA.

³¹ Disponible en : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nsclc_fn_cgr.pdf

³² Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (agosto 2018)

³³ Disponible en : <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

ATEZOLIZUMAB

TECNOLOGÍA

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea al ligando de la proteína de muerte programada 1 (PD-L1) y consecuentemente la interacción entre éste con PD-1 y B7.1. Esto produce la activación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad anticuerpo dependiente.

Atezolizumab se administra a una dosis de 1200 mg independiente del peso o superficie corporal cada 3 semanas de forma endovenosa. La presentación es en viales de 20 ml que contienen 1.200 mg de la droga.

RESUMEN DE HALLAZGOS (ver Tabla Resumen de hallazgos 6).

En la búsqueda se seleccionó un ensayo de fase II abierto³⁴, aleatorizado 1:1, multicéntrico que evaluó Atezolizumab en pacientes pretratados con CPNCP y ECOG hasta 1. La fase de enrolamiento fue desde Agosto del 2013 a Marzo del 2014. Se permitió la inclusión de pacientes EGFR, ALK y KRAS mutados. Se excluyeron aquellos con enfermedades autoinmunes o crónicas de origen viral, metástasis en SNC activas o no tratadas. Se estratificaron los pacientes según histología, líneas previas de tratamiento y expresión de PD-L1 en células tumorales e inmunes. Doscientos ochenta y siete fueron aleatorizados a recibir Atezolizumab 1200 mg vs docetaxel 75mg/m² cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable. El objetivo primario fue la supervivencia global en la población total del estudio y en aquellos pacientes con PD-L1 positivo (T/IC 1-2-3). La mediana de seguimiento, en el análisis publicado, fue de 14,8 meses con una fecha de cierre en Mayo 2015. La SVG fue de 12,6 vs 9,7 meses a favor de Atezolizumab con un HR de 0,73 (IC95% 0,53–0,99; P=0,04). En el análisis de subgrupos según la expresión de PD-L1 se observó una tendencia de mayor beneficio en SVG en aquellos con mayor score. Sin embargo, el número de pacientes del subgrupo TC/IC 3 fue bajo (n=44) para que la diferencia sea estadísticamente significativa (bajo poder estadístico). En el subgrupo sin expresión de PD-L1 (TC/IC 0) no se demostró beneficio para la intervención (n=92) Atezolizumab sobre docetaxel en el punto final primario.

En cuanto a la SLP, no hubo diferencias significativas, siendo la mediana 2,7 meses con Atezolizumab vs 3 meses con docetaxel (HR: 0,94; IC95% 0,72–1,23). En el análisis según expresión de PD-L1 solo aquellos con alta expresión (TC/IC 3) mostraron tendencia de beneficio en este punto final con el empleo de Atezolizumab (bajo poder estadístico). La mediana de duración de respuesta fue de 14,3 vs 7,2 meses a favor de Atezolizumab.

³⁴Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmeyer A. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1837-46. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0. Epub 2016 Mar 10.

Los efectos adversos grado 3-4 fueron de 40% con Atezolizumab, siendo los más frecuentes disnea y neumonía; en la rama con docetaxel se registraron 53% de eventos adversos grado 3-4 destacando la neutropenia febril y diarrea. Los eventos inmunorelacionados con mayor frecuencia fueron: hepatitis (1%), neumonitis (3%) y colitis. Dentro de estos, los de severidad grado 3 fueron: neumonía (2%), elevación de aspartato amino transferasa (2%) y colitis (n=1). Se registró una muerte relacionada al uso de Atezolizumab vs 6 muertes secundarias a docetaxel.

El otro ensayo seleccionado³⁵, es un ensayo fase III abierto, aleatorizado 1:1, multicéntrico que evaluó Atezolizumab en pacientes pretratados con CPNCP. La fase de reclutamiento fue desde Marzo 2014 hasta Abril 2015. Se permitió incluir pacientes con metástasis asintomáticas y supratentoriales en SNC, EGFR y KRAS mutados o fusiones de ALK. Se excluyeron aquellos con enfermedades autoinmunes o previamente tratados con inmunoterapia o docetaxel. Se estratificaron los pacientes según histología, líneas previas de tratamiento y expresión de PD-L1. Finalmente se aleatorizaron 425 pacientes a recibir Atezolizumab vs docetaxel. La mediana de seguimiento fue de 21 meses, utilizando la fecha de cierre para este análisis en Julio 2016.

Uno de los puntos finales primarios fue la SVG en la población total del estudio que presentó una mediana de 13,8 vs 9,6 meses a favor de Atezolizumab (HR: 0,73; IC95% 0,62–0,87; P=0,0003). El otro punto final primario fue la SVG en la población con PD-L1 positivo (TC/IC 1-2-3) con una mediana de 15,7 vs 10,3 meses (HR: 0,74; IC95% 0,58–0,93; P=0,0102), a favor de la inmunoterapia. En el subgrupo con ausencia de expresión de PD-L1 (TC/IC 0) Atezolizumab presentó beneficio estadísticamente significativo para SVG (mediana 12,6 meses vs 8,9 meses) con un HR de 0,75 (IC95% 0,59–0,96; P=0,0215). En los subgrupos predefinidos analizados, la SVG fue favorecida por la intervención Atezolizumab a excepción de aquellos con EGFR mutado (n=85).

La SLP fue de 2,8 vs 4 meses (HR: 0,95; IC95% 0,82–1,10) a favor de docetaxel, aunque la duración de respuesta fue mayor con Atezolizumab (16,3 vs 6,2 meses), fenómeno observado en otros ensayos con inmunoterapia. Tampoco se demostró beneficio en este objetivo para aquellos con expresión de PD-L1 (TC/IC 1-2-3), a excepción del subgrupo TC/IC 3 (n=137) donde el riesgo de progresión fue menor para la rama de Atezolizumab (HR: 0,63; IC95% 0,43–0,91).

La seguridad fue evaluada sobre la cantidad de pacientes que recibieron alguna de las dos intervenciones (n= 1187). Se reportaron 37% de efectos adversos grado 3 y 4 para Atezolizumab, siendo los más comunes anemia y fatiga. En aquellos tratados con docetaxel hubo un 54% de toxicidades grado 3 y 4 destacando un 10% de neutropenia febril. No se registraron muertes asociadas a Atezolizumab pero si una relacionada con docetaxel (infección del tracto respiratorio).

³⁵Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer(OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. Epub 2016 Dec 13.

En cuanto a los eventos inmunorelacionados en los 609 pacientes que recibieron Atezolizumab, se reportaron: 4 casos de neumonitis grado 3, 2 casos de hepatitis grado 3 y 2 casos de colitis grado 2.

Se realizó un metanálisis de estos estudios (ver resultado en tabla Resumen de Hallazgos 6 y anexo).

Con respecto a los metaanálisis que evalúan esta droga en esta población fueron descriptos en el apartado Nivolumab.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 6

Pregunta: ¿Debería usarse Atezolizumab comparado con docetaxel en CPNPC avanzadopreviamente tratados?

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atezolizumab	docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	349/569 (61.3%)	393/568 (69.2%)	HR 0.73 (0.63 a 0.85)	115 menos por 1.000 (de 60 menos a 168 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	380/569 (66.8%)	375/568 (66.0%)	HR 0.95 (0.84 a 1.06)	19 menos por 1.000 (de 21 más a 64 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida global TC/IC 1-2-3												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	^b	^b	HR 0.70 (0.56 a 0.86)	^c	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión TC/IC 1-2-3												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	^b	^b	HR 0.90 (0.74 a 1.09)	^c	⊕⊕⊕○ MODERADO	
Eventos adversos G3-4												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	106/751 (14.1%)	299/713 (41.9%)	RR 0.337 (0.277 a 0.410)	278 menos por 1.000 (de 247 menos a 303 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios												

Nº de estudios	Calidad de la evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atezolizumab	docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	244/751 (32.5%)	327/713 (45.9%)	RR 0.710 (0.620 a 0.807)	133 menos por 1.000 (de 89 menos a 174 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- Se observa tanto perjuicio como beneficio para este punto final en esta población
- Dato no publicado –sin acceso
- Se realizó metaanálisis para las comparaciones

VALORES Y PREFERENCIAS

La evaluación de la calidad de vida, en el ensayo de fase II, no fue detrimental con el uso de Atezolizumab.³⁶

Con respecto a este parámetro en el ensayo de fase III³⁷, si bien no hubo diferencias significativas en la calidad de vida entre ambas comparaciones, Atezolizumab retrasó el tiempo al deterioro físico y al rol social.

USO DE RECURSOS

NICE³⁸, recomienda Atezolizumab como una opción para el tratamiento de CPNCP avanzado que hayan recibido previamente quimioterapia o inhibidores de tirosina quinasa en caso de presencia de mutaciones en el EGFR o traslocación de ALK, solo si se utiliza hasta dos años y la compañía provee descuento, confidencial, en el acceso al paciente. La compañía provee a la agencia datos de los 1225 pacientes reclutados en el ECA de Rittmeyer A. y col que respaldan los resultados previamente publicados (datos no disponibles).

La agencia canadiense³⁹ (PCADTH) valora la evidencia de los ECA mencionados, concluyendo que Atezolizumab es una opción como línea subsiguiente en aquellos pacientes con CPNCP independientemente de la expresión de PD-L1.

La valoración de costo efectividad hallada ya fue descrita en el apartado Nivolumab.

³⁶ Park K. et al. 3 year survival and duration of response in randomized phase II study atezolizumab vs. docetaxel IN 2L/3L NSCLC (POPLAR) J Thoraconcol. 2017;12 (11 suppl 2) S:1840

³⁷ Bordonni R et al. P1.01-052. Patients report outcomes in OAK: phase III. J Thoraconcol. 2017;12(11):S1914-S1915

³⁸ Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520> (mayo 2018)

³⁹ Disponible en: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_atezolizumab_tecentriq_nsclc_in_cgr.pdf (junio 2018)

ACEPTABILIDAD

La guía NCCN⁴⁰, en su versión 6.2018, recomienda el uso de Atezolizumab luego de la progresión a una primera línea basada en doblete de platinos con categoría 1. La recomendación es independiente de la expresión de PD-L1 y la estirpe histológica.

La guía ESMO⁴¹ no hace mención a esta droga, probablemente debido a que la agencia reguladora europea aprobó el uso de la misma en una fecha posterior a la publicación de esta guía.

⁴⁰ Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

⁴¹ Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

GLOSARIO

CTCAE: Common Toxicity Criteria Adverse Events, del NCI (National Cancer Institute) Criterios Comunes de Toxicidad de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Americano.

CPNCP: Cáncer de pulmón de no células pequeñas

DX: Diagnóstico.

EA: Eventos Adversos.

EAS: Evento adverso serio.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado, por sus siglas en inglés RCT (randomized controlled trials)

EBRT: Radioterapia externa (External Beam Radio Therapy).

EV: Endovenoso.

EGF: Factor de crecimiento epitelial (por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

Enfermedad visceral: Patrón metastásico que involucra uno de los siguientes órganos: hígado, pulmones o cerebro.

ES: Estadísticamente significativo.

FAL: Fosfatasa Alcalina sérica.

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

FP: Falso Positivo.

FX: Fracturas.

GI: Gastrointestinal.

GPT: Aspartatoaminotransferasa.

HTA: Hipertensión Arterial.

IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

IC 95%: intervalo de confianza 95%.

ICC: Insuficiencia Cardíaca congestiva.

ICER: incremental cost effectiveness ratio, tasa comparative incremental de costo-efectividad. Definida por NICE en 50.000 libras.

ILE: Intervalo libre de enfermedad, tiempo transcurrido desde el tratamiento primario de la enfermedad (cirugía y tratamiento adyuvante) hasta la recaída.

ILP: Intervalo libre de progresión. Tiempo transcurrido desde obtención de respuesta con el tratamiento instituido en la enfermedad avanzada o recurrente hasta la progresión de enfermedad.

ITT: Análisis por intención de tratar.

MTS: metastásico.

N: número de pacientes.

NICE: National Institute for Clinical Excellence.

NNT: número de pacientes necesarios a tratar para prevenir un evento.

ORR: Overall Response Rate = Tasa Global de Respuesta.

PE: Progresión de Enfermedad.

pRC: Respuesta Completa Patológica.

pRP: Respuesta Parcial Patológica.

PS: Performance Status; Estado Funcional. Ver ECOG.

QALY: Quality-adjusted life-year. Años de vida ganados ajustados por calidad de vida.

QT: Quimioterapia.

RC: Respuesta Completa.

RR: Riesgo Relativo.

SCR: Screening o Tamizaje.

SRE: Evento relacionado al esqueleto, definidas como radioterapia o cirugía óseas con el fin de tratar o prevenir fracturas patológicas, fractura patológica, compresión medular.

SNC: sistema nervioso central.

SLP: Sobrevida libre de progresión.

SVG: Sobrevida global.

TEM: tasa estimada media.

TTP: Tiempo a la progresión de enfermedad (time to progression).

Tasa de beneficio clínico: RC + RP + EE \geq 6 meses).

TRO: Tasa de Respuesta Objetiva (RC + RP), equivalente a **ORR:** Overall Response Rate

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor).

VEGFR: Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor).

VVP: Valor Predictivo Positivo.

ANEXOS
TABLAS RIESGO DE SESGO DE ENSAYOS INCLUIDOS
NIVOLUMAB
Brahmer J. y col. 2015

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Bloques permutados para cada estrato
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	IVRS
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Ensayo abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Sobre ITT Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Bajo riesgo	No detectado No permitió entrecruzamiento

Borghaei, H. y col. 2015

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Bloques permutados para cada estrato
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajoriesgo	IVRS
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Ensayo abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajoriesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajoriesgo	Sobre ITT Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporteselectivo	Bajoriesgo	No detectado
Otros	Riesgo incierto	No permite entrecruzamiento N=22 aleatorizados a docetaxel no recibieron la intervención: el grupo investigadores refiere en la publicación que estos fueron seguidos y no afectaron el resultado final

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Borghaei H 2015	+	+	-	+	+	+	?
Brahmer J 2015	+	+	-	+	+	+	+

PEMBROLIZUMAB

PRIMERA LÍNEA

Langer C.J y col. 2016

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Estratificada
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Utiliza sistema computarizado (bloques de 4 estratos) generado por otra compañía.
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Estudio abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Sobre ITT Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Riesgo incierto	SVG fue un punto final secundario sin valor alfa para detectar diferencias estadísticamente significativas

Gandhi L. y col. 2018

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Estratificada
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	IVRS/ WRS
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo	Doble ciego controlado por placebo
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Sobre ITT Sin pérdida de seguimiento significativa
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Riesgo incierto	Permitió entrecruzamiento (estos datos no fueron censurados al tiempo del mismo)

Reck M. y col 2016

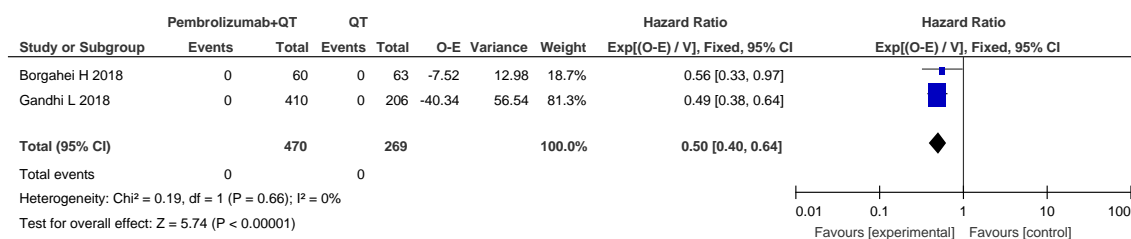
Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Estratificada
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	IVRS central
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Estudio abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Sobre ITT Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Riesgo incierto	Permitió entrecruzamiento Finalizó antes debido a resultados de segundo análisis interino (44%, número de eventos)

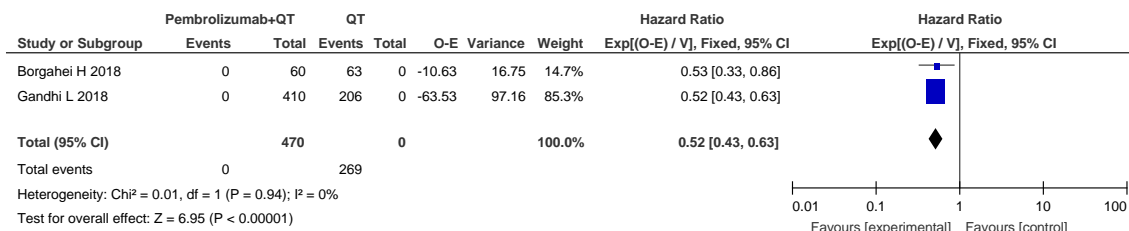
	requeridos dentro de lo planificado para el mismo)
	Esquema de quimioterapia se seleccionó por investigador previo a aleatorización (no fue variable de ajuste ni de estratificación)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gandhi L 2018	+	+	+	+	+	+	?
Langer C J 2016	+	+	-	+	+	+	?
Reck M 2016	+	+	-	+	+	+	?

METANÁLISIS PEMBROLIZUMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN CPNCP SIN TRATAMIENTO PREVIO

SVG



SLP

SEGUNDA LÍNEA
Herbst, R.S. y col. 2016

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Estratificada
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	IVRS
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Ensayo abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente. Ciego de los que realizaron el análisis estadístico y del estado de PD-L1 (todos los involucrados)
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Sobre ITT Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Riesgo incierto	No permitió entrecruzamiento 34 pacientes asignados a docetaxel retiraron el consentimiento previo al inicio del tratamiento (attrition bias). Los autores refieren que estos de todas formas fueron seguidos.

Herbst R 2016	+	+	-	+	+	+	?
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

ATEZOLIZUMAB

Fehrenbacher, L. y col. 2016

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencialeatorización (sesgoselección)	Bajo riesgo	Bloques permutados
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	IVRS central
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Ensayo abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Riesgo incierto	Comité revisor (lo cita como interno no independiente) SLP y TRO determinadas por investigadores
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Sobre ITT Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Bajo riesgo	Fase II/ La publicación no comenta el número a enrolar pero en NCT refiere 180 , no queda claro porque terminan reclutando 287 No permite entrecruzamiento No hubo ajustes para error tipo 1 en el plan estadístico para los puntos finales secundarios : por lo que se consideran exploratorios

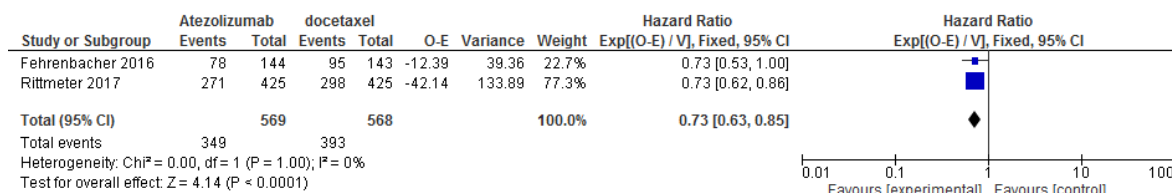
Rittmeyer, A. y col. 2017

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Bloques permutados
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	IVRS
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Ensayo abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Riesgo incierto	Comité revisor independiente solamente para seguridad. SLP y TRO determinadas por investigadores
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Sobre ITT Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo	Riesgo incierto	No están publicados datos de 187 participantes de cada rama (previo enmienda)
Otros	Riesgo incierto	34 pacientes aleatorizados a recibir docetaxel no recibieron la intervención (vs 4 en atezolizumab). No permite entrecruzamiento No están disponibles los datos de eficacia de los 1225 reclutados

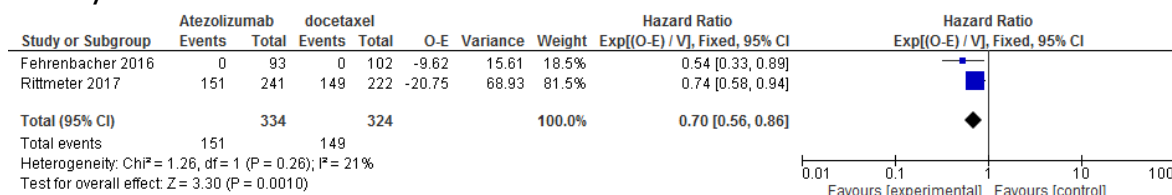
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fehrenbacher L 2016	+	+	-	?	+	+	+
Rittmeyer A 2017	+	+	-	?	+	?	?

METANÁLISIS ATEZOLIZUMAB EN CPNCP PREVIAMENTE TRATADOS

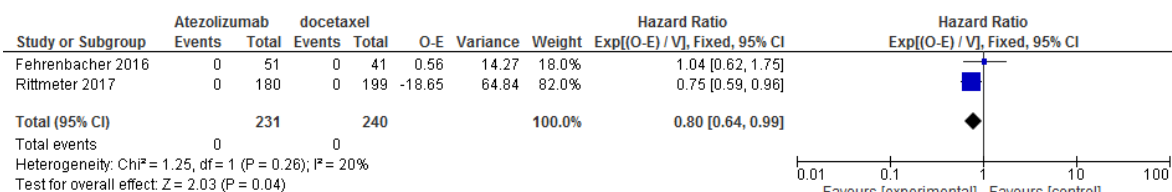
SVG



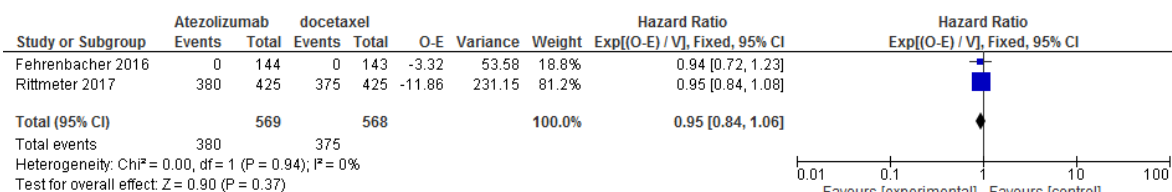
SVG T/IC 123



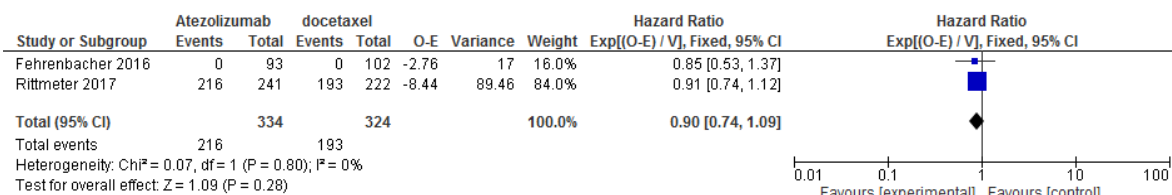
SVG T/IC 0



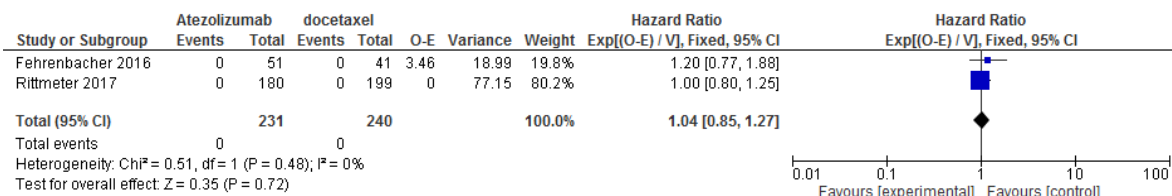
SLP



SLP T/IC 123

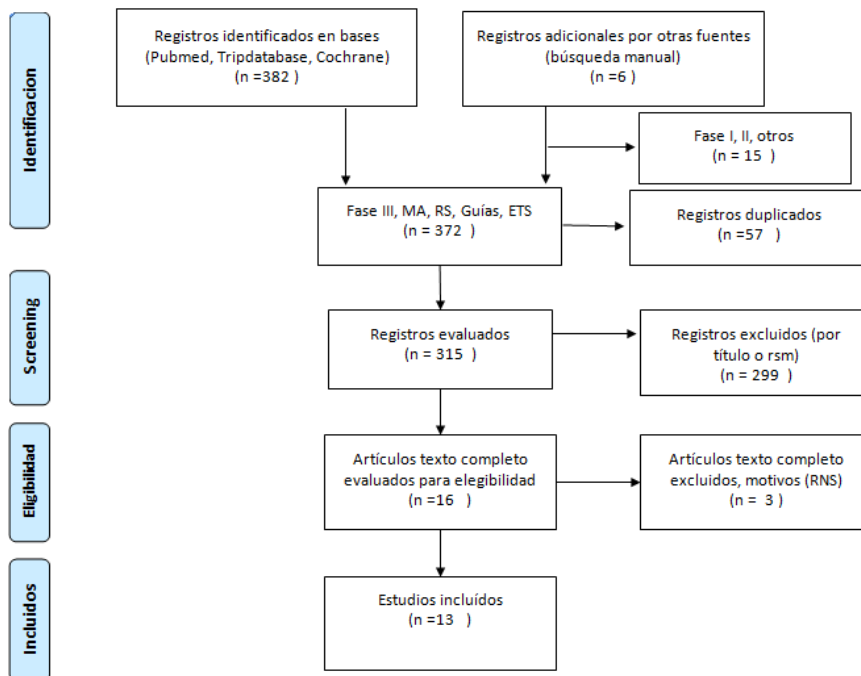


SLP T/IC 0



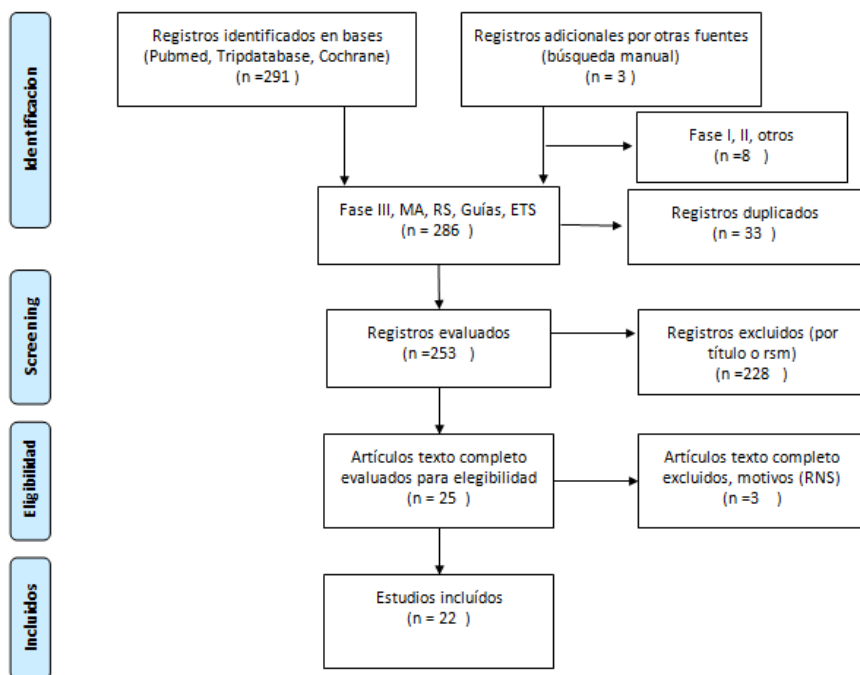
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

NIVOUMAB



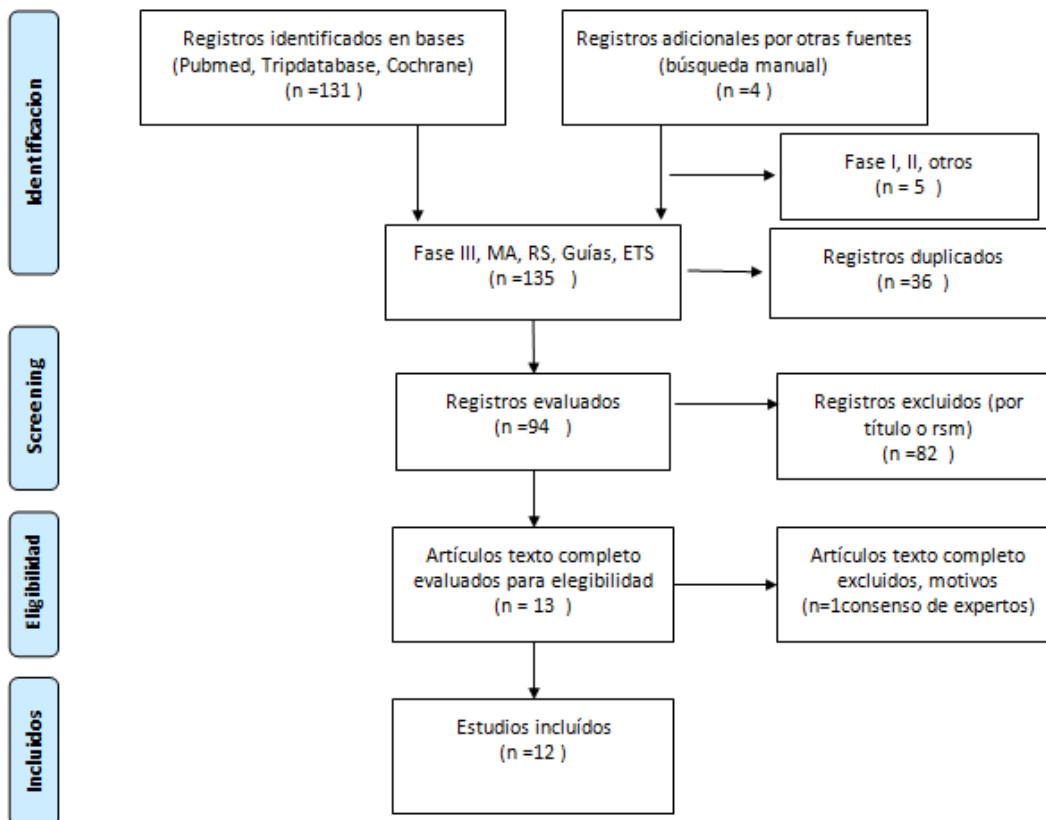
From: Mother D. Liberati A. Tetziaff J. Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6 (6): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

PEMBROLIZUMAB



From: Moher D, Liberati A, Tetziaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6 (6): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

ATEZOLIZUMAB



From: Moher D, Liberati A, Tetziaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6 (6): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

TÉRMINOS MESH

Nivolumab

("lung neoplasms"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "lung neoplasms"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "lung cancer"[All Fields]) AND ("nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[All Fields])AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2018/06/30"[PDAT])

Pembrolizumab

("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields]) AND ("lung neoplasms"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "lung neoplasms"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "lung cancer"[All Fields]) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2018/06/30"[PDAT])

Atezolizumab

("lung neoplasms"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "lung neoplasms"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "lung cancer"[All Fields]) AND ("atezolizumab"[Supplementary Concept] OR "atezolizumab"[All Fields])AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2018/06/30"[PDAT])

ESCALAS DE MEDICIÓN ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

CUADRO 1: ESCALA DE KARNOSFSKY⁴²

Escala Karnofsky	Definición
100	Normal; sin molestias; sin evidencia de síntomas debidos a la enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo una vida normal; mínimos signos o síntomas de la enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad
70	Autocuidado; incapaz de llevar una vida normal o trabajo activo
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de llevar adelante la mayoría de los cuidados personales
50	Requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados médicos
40	Incapacitado; requiere especial cuidado y asistencia
30	Severamente incapacitado; indicación de hospitalización, aunque la muerte no es inminente
20	Muy enfermo; la hospitalización es necesaria; requerimiento de soporte activo
10	Moribundo
0	Muerto

⁴²Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. Cancer. 1980 Apr 15;45(8):2220-4. PMID: 7370963

CUADRO 2: PERFORMANCE STATUS (PS) SEGÚN EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)⁴³

ECOG Grados (PS)	Definición
0	Actividad normal, capaz de llevar adelante toda la actividad previa a la enfermedad con casi nula restricción (KS 90-100)
1	Restringido en la actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de carácter ligero o sedentario (KS 70-80)
2	Ambulatorio y capaz de todos los auto-cuidados, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo. Fuera de la cama > 50% (KS 50-60)
3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama o de una silla > 50% de las horas del día (KS 30 - 40)
4	Completamente incapacitado, no puede llevar a cabo cualquier auto-cuidado, totalmente confinado a la cama o de una silla de ruedas (KS 10-20)

CUADRO 3: COMPARACIÓN DE PS ECOG Y KARNOFSKY⁴⁴

ECOG	Karnofsky
0	100
1	80-90
2	60-70
3	40-50
4	20-30

⁴³Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 5 (6): 649–55 PMID: 7165009

⁴⁴Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. Eur J Cancer. 1996 Jun;32A(7):1135-41. PMID: 8758243

RECIST ⁴⁵

Método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente con cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Para poder usar RECIST, debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por TC o exploraciones por IRM. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) enfermedad que avanza (EA) y enfermedad estable (EE).

También se llaman Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

CUADRO 4. RESPUESTA TOTAL DE TODAS LAS POSIBLES COMBINACIONES DE RESPUESTA AL TUMOR EN LESIONES BLANCO Y NO BLANCO, CON Y SIN NUEVAS LESIONES.

Lesiones blanco	Lesiones no blanco	Nuevas lesiones	Respuesta total
Respuesta completa	Respuesta completa	No	Respuesta completa
Respuesta completa	Respuesta incompleta/ enfermedad en progresión	No	Respuesta parcial
Respuesta parcial	No hay progresión de enfermedad	No	Respuesta parcial
Enfermedad estable	No hay progresión de enfermedad	No	Enfermedad estable
Enfermedad en progresión	Cualquiera	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Progresión de enfermedad	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Cualquiera	Si	Progresión de enfermedad

Del inglés, CharlsonComorbidityIndex (CCI) es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, dependiendo de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la sobrevida al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para sobrevida a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria.^{46,47}

⁴⁵Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000 Feb;92(3):205-16. PMID: 19097774

⁴⁶Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383. PMID: 3558716

⁴⁷Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240. PMID: 18619805

CATCAE⁴⁸

Grado	Características	Tratamiento
Grado 1- Evento adverso leve.	Paciente asintomático o con síntomas leves.	Observación
Grado 2- Evento adverso moderado.	Paciente con síntomas moderados. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Mínimo. Local o no invasivo.
Grado 3- Evento adverso severo.	Paciente con síntomas severos. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Internación
Grado 4- Evento adverso con riesgo de muerte o de discapacidad.	Paciente con riesgo de muerte o de discapacidad por evento adverso.	Internación urgente.
Grado 5- Muerte asociada con un evento adverso.	Muerte producida por evento adverso.	

ESCALAS DE VALORACIÓN DE LA LITERATURA SEGÚN TIPO DE ESTUDIO

1. Metanálisis y Revisiones sistemáticas: Se utiliza las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN 50.⁴⁹
2. Ensayos clínicos

La valoración del diseño y ejecución del estudio (evaluación del riesgo de sesgo) la realizamos según GRADE⁵⁰ teniendo en cuenta los siguientes puntos: A- Método de generación de la secuencia de aleatorización inapropiado; B- Ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización; C- Enmascaramiento inadecuado de las intervenciones; D- Pérdida importante de seguimiento; E- Ausencia de análisis por intención de tratar; F- Descripción selectiva de desenlaces de interés.

3. Guías de prácticas clínicas

El AGREE II es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas⁵¹. Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados.

No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes. El instrumento comprende 23 ítems agrupados en 6 dominios. Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

⁴⁸Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

⁴⁹SIGN 50. A guideline developer's handbook. 2013. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html> [Agosto 2013]

⁵⁰Guyatt, Gordon H. et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias) Journal of Clinical Epidemiology, Volume 64, Issue 4, 407 – 415

⁵¹ The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, www.agreecollaboration.org

Instituto Nacional del Cáncer

Av. Julio A. Roca 781 10º piso
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.salud.gob.ar/inc

**INC responde:
0800 333 3586**



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación