



DROGAS DE ALTO COSTO EN TRATAMIENTO DE CPCNP METASTÁSICO

Recomendaciones basadas
en evidencia

Drogas de alto costo en tratamiento CPCNP metastásico: recomendaciones
basadas en evidencia / Carolina Gabay, Johanna Caldano, Celeste Díaz, Santiago
Pesci. - 1a ed. - Ciudad
Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2019.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-3945-72-4

1. Medicina. 2. Cáncer. I. Díaz, Maria Celeste.
CDD 616.9942406

Instituto Nacional del Cáncer Ministerio de Salud de la Nación
Av. Julio A. Roca 781 – Piso 10
Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Bs. As.
Argentina
www.msal.gov.ar/inc
inc@msal.gov.ar

Este documento puede ser reproducido en forma parcial sin permiso especial, pero mencionando la fuente de información.



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

Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento

Dra. Yanina Powazniak

Coordinadora administrativa

Lic. Nahir Elyeche

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Coordinadora

Dra. Celeste Díaz

Equipo

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

La presente guía representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer Argentino en referencia a la temática propuesta. Las recomendaciones son producto de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. En ningún caso reemplaza al juicio clínico del médico tratante. Este documento no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente la familia o cuidadores.

Fecha última revisión del documento: Junio 2019

Se estima actualización de la presente revisión en 2 años.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los profesionales e instituciones que hicieron posible la realización de este trabajo.

Se agradece al panel de expertos por su participación durante el proceso de acuerdo.

ÍNDICE

Agradecimientos	5
Índice	6
Resumen de Recomendaciones y Algoritmos	8
Alcance y Objetivo	16
Introducción: Cáncer de pulmón células no pequeñas (CPCNP)	16
Incidencia	16
Definición del Problema	17
CPCNP	18
Metodología	20
Preguntas de Investigación	23
Inhibidores de tirosina quinasa del EGFR (ITKEGFR)	24
Recomendación primera línea Erlotinib-Gefitinib-Afatinib con presencia de DEL19 o L858R en el EGFR	39
Recomendación Osimertinib primera línea con presencia de DEL19 o L858R en el EGFR	39
Recomendación Erlotinib-Gefitinib-Afatinib sin mutaciones activantes en el EGFR	40
Recomendación Osimertinib en presencia EGFR T790M	46
Inhibidores de ALK (ITKALK)	46
Recomendación Ceritinib primera línea	49
Recomendación Ceritinib segunda línea	53
Recomendación Alectinib primera línea	58
Recomendación Alectinib segunda línea	63
Recomendación Crizotinib en primera línea	68
Inhibidores de ROS-1 (ITKROS-1)	68
Recomendación Crizotinib con translocación ROS-1 presente en primera línea y previamente tratados	71
Inhibidores BRAF (BRAFi)	71
Recomendación BRAFi	75
Antiangiogénicos	75
Recomendación Nintedanib asociado a docetaxel en segunda línea en pacientes con CPCNP estirpe adenocarcinoma	79
Recomendación Ramucirumab asociado a docetaxel en segunda línea	82
Recomendación Bevacizumab mantenimiento en pacientes con histología no escamosa	86
Pemetrexed	87

Recomendación Pemetrexed mantenimiento en pacientes con histología no escamosa	89
Inmunoterapia	89
Recomendación Racotumomab mantenimiento	90
Inhibidores del punto de control	90
Recomendación Pembrolizumab primera línea en combinación con platino Pemetrexed histología no escamosa	96
Recomendación Pembrolizumab primera línea PD-L1 $\geq 50\%$	100
Recomendación terapia anti-PD-1/PD-L1 en pacientes previamente tratados	121
Evaluación Económica	122
Reunión de Consenso CPCNP 2019	123
Metodología	123
GLOSARIO	129
ANEXOS	132
1. Búsqueda bibliográfica	132
PRISMA	134
2. Estudios Incluidos	135
Características de los Estudios-Riesgo de sesgo	135
ITKEGFR	135
ITKALK	154
ITKROS-1	163
BRAFi	165
Antiangiogénicos	167
Pemetrexed	172
Inmunoterapia	173
3. Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad	192
Cuadro 1: Escala de Karnofsky	192
Cuadro 2: Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	192
Cuadro 3: Comparación de PS ECOG y Karnofsky	193
RECIST	193
Cuadro 4. Respuesta total de todas las posibles combinaciones de respuesta al tumor en lesiones blanco y no blanco, con y sin nuevas lesiones.	193
CATCAE	194

RESUMEN DE RECOMENDACIONES Y ALGORITMOS

RECOMENDACIÓN ERLOTINIB-GEFITINIB-AFATINIB CON PRESENCIA DE DEL19 O L858R EN EL EGFR EN PRIMERA LÍNEA

Se recomienda el uso de Erlotinib, Afatinib o Gefitinib en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-2). No hay evidencia que avale el mayor beneficio de una tecnología sobre otra.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta

Mutaciones del EGFR distintas a DEL19/L858R

Ante la presencia de mutaciones del EGFR poco comunes (distintas a DEL19 y L858R), la evidencia en cuanto a efectividad de los ITK EGFR es limitada. Dado su baja frecuencia de presentación no fueron incluidas en la mayoría de los estudios. Por lo tanto no se pueden sacar conclusiones para realizar alguna recomendación en este grupo de pacientes debido a la poca representatividad de los mismos y la escasa y baja calidad de evidencia.

RECOMENDACIÓN OSIMERTINIB CON PRESENCIA DE DEL19 O L858R EN EL EGFR EN PRIMERA LÍNEA

Se recomienda el uso de Osimertinib en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) con presencia de DEL19 o L858R en el EGFR sin tratamiento previo.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Si bien no hay datos publicados de SVG el tamaño del efecto sobre la SLP y la mayor seguridad es clínicamente significativo. Probablemente debido al entrecruzamiento permitido la SVG se vea afectada al momento de análisis.

Calidad de evidencia:

- Alta para SLP. No hay datos publicados de SVG

RECOMENDACIÓN ERLOTINIB-GEFITINIB-AFATINIB SIN MUTACIONES ACTIVANTES EN EL EGFR

No se recomienda el uso de ITKEGFR en pacientes sin mutaciones activantes en el EGFR. En los ECA evaluados el uso de quimioterapia demostró beneficio en comparación con el uso de ITKEGFR en esta población.

Fuerza de recomendación: Fuerte (en contra)

Calidad de evidencia: Alta

RECOMENDACIÓN OSIMERTINIB CON PRESENCIA DE T790M EN EL EGFR PROGRESADOS A ITKE- GFR

Se recomienda el uso de Osimertinib en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) con presencia de T790M en el EGFR progresados a ITKEGFR PREVIO.

Fuerza de recomendación: Fuerte

El tamaño del efecto sobre la SLP y la mayor seguridad es clínicamente significativo.

Calidad de evidencia:

-Alta para SLP

-Moderada para SVG: la evidencia proviene de una comparación indirecta. En el ECA de fase III los datos de SVG estaban inmaduros al momento del análisis y es probable que se vean afectados por el entrecruzamiento permitido.

RECOMENDACIÓN ITKALK CON TRANSLOCACIÓN ALK PRESENTE EN PRIMERA LÍNEA

Se recomienda el uso de un ITKALK en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-2) con presencia de translocación ALK sin tratamiento previo.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Los inhibidores de preferencia son Alectinib y Ceritinib debido a ensayos de fase III donde el tamaño del efecto sobre la SLP es clínicamente significativo sin deterioro significativo en la seguridad y/o calidad de vida. Crizotinib continúa siendo una alternativa posible.

Comentario de expertos:

-Si bien es claro el uso de inhibidores ALK en este escenario, es incierto si es mejor utilizar los inhibidores de 2^{da} o 3^{ra} generación en primera línea, a excepción de la presencia de metástasis en SNC, o emplearlos al momento de la progresión. Nueva evidencia podría aclarar esta situación.

Calidad de evidencia:

-Alta para SLP

-Moderada para SVG: los datos de los ensayos que involucran a Alectinib y Ceritinib estaban inmaduros al momento de las publicaciones y probablemente se verán influenciados por la terapia indicada a la progresión y/o entrecruzamiento.

RECOMENDACIÓN CERITINIB/ALECTINIB CON TRANSLOCACIÓN ALK PRESENTE PROGRESADOS O INTOLERANTES A CRIZOTINIB

Se recomienda el uso de Ceritinib o Alectinib en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-2) con presencia de translocación ALK progresados o intolerantes a Crizotinib.

Fuerza de recomendación: Fuerte

El tamaño del efecto sobre la SLP es clínicamente significativo sin perjuicio en seguridad.

Calidad de evidencia:

-Alta para SLP

-Moderada para SVG: los datos estaban inmaduros al momento de la publicación y probablemente se verán influenciados por la terapia indicada a la progresión.

RECOMENDACIÓN CRIZOTINIB CON TRANSLOCACIÓN ROS-1 PRESENTE EN PRIMERA LÍNEA Y PREVIAMENTE TRATADOS

Se recomienda el uso de Crizotinib en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-2) con presencia de translocación ROS-1.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Comentario de expertos:

-Debido a la baja proporción de pacientes con este tipo de translocaciones es difícil hacer ensayos comparativos en este grupo por lo que es probable que no haya mejor evidencia disponible. El impacto de esta tecnología impresionó y fue valorado como clínicamente significativo.

Calidad de evidencia: Baja

RECOMENDACIÓN DABRAFENIB+TRAMETINIB CON MUTACIÓN BRAF PRESENTE EN PRIMERA LÍNEA Y PREVIAMENTE TRATADOS

Se recomienda el uso de Dabrafenib+Trametinib en pacientes con CPCNP y buen estado funcional (PS 0-2) con mutación BRAF presente.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Comentario de expertos:

-Debido a la baja proporción de pacientes con este tipo de translocaciones es difícil hacer ensayos comparativos en este grupo por lo que es probable que no haya mejor evidencia disponible. El impacto de esta tecnología impresionó y fue valorado como clínicamente significativo.

Calidad de evidencia: Baja

RECOMENDACIÓN ANTIANGIOGÉNICOS (NINTEDANIB /RAMUCIRUMAB) ASOCIADOS A DOCETAXEL EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS

Se sugiere el uso asociado a docetaxel en pacientes con CPCNP, solamente con histología de adenocarcinoma en el caso de Nintedanib, y buen estado funcional (PS 0-1), progresados a una primera línea basada en agentes platinantes.

Fuerza de recomendación: Condicional

Comentarios de expertos:

-El tamaño en el efecto sobre SLP y SVG no impresiona clínicamente significativo a expensas de una mayor frecuencia de efectos adversos. Otras opciones disponibles son preferibles a pesar de no haber ensayos comparativos.

Calidad de evidencia: Alta

RECOMENDACIÓN MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON HISTOLOGÍA NO ESCAMOSA

Se sugiere el uso de Bevacizumab o Pemetrexed como agentes únicos, en los casos donde hayan sido seleccionados como terapia de primera línea, en el mantenimiento de pacientes con CPCNP, histología no escamosa y buen estado funcional (PS 0-1) que no hayan progresado luego de 4-6 ciclos de un doblete con agente platinante.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

RECOMENDACIÓN RACOTUMOMAB EN MANTENIMIENTO

No se recomienda el uso de Racotumomab como mantenimiento en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1).

Fuerza de recomendación: Fuerte (en contra)

No hubo nueva evidencia disponible desde la edición previa.

Calidad de evidencia: Alta

RECOMENDACIÓN PEMBROLIZUMAB ASOCIADO A CARBOPLATINO+ PEMETREXED EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO CON ESTIRPE NO ESCAMOSA

1) PD-L1 \geq 50%

Se recomienda el uso de Pembrolizumab en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) con PD-L1 \geq 50% y ausencia de mutaciones sensibilizantes del EGFR o traslocaciones ALK.

Comentarios de expertos:

- Es incierto el beneficio del agregado de quimioterapia en este grupo de pacientes. En algunos casos como aquellos que requieren una velocidad de respuesta alta se podría emplear la combinación.

Fuerza de recomendación:

-Fuerte como monoterapia

-Condiciona en combinación con quimioterapia

Calidad de evidencia: Alta

2) PD-L1 1-49%

Se sugiere el uso de Pembrolizumab con carboplatino +Pemetrexed en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) en aquellos que no tengan indicación de ITKEGFR o IT-KALK

Fuerza de recomendación: Condiciona

Se consideran factores relevantes la CE y que probablemente haya nueva evidencia que modifique esta recomendación a favor del agente monodroga.

Calidad de evidencia: Alta

3) PD-L1 <1% (negativo)

No se sugiere el uso de Pembrolizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con CPCNP metastásico, histología no escamosa y buen estado funcional (PS 0-1).

Comentario de expertos:

- Es incierto el beneficio de la terapia anti-PD-1 en aquellos pacientes sin expresión de PD-L1.

Fuerza de recomendación: Condiciona (en contra)

Calidad de evidencia: Alta

RECOMENDACIÓN PEMBROLIZUMAB EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO Y PDL-1>50% INDEPENDIENTEMENTE DE LA ESTIRPE

Se recomienda el uso de Pembrolizumab en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) con PD-L1 \geq 50%.

Comentarios de expertos:

- Es incierto el beneficio del agregado de quimioterapia en este grupo de pacientes. En algunos casos como aquellos que requieren una velocidad de respuesta alta se podría emplear la combinación.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta

RECOMENDACIÓN TERAPIA ANTI-PD-1/PD-L1 EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS

1) PD-L1 \geq 1%

Se recomienda el uso de terapia anti-PD-1/PD-L1 en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) con PD-L1 positivo.

2) PD-L1 <1% (aplica a Atezolizumab y Nivolumab exclusivamente)

Se recomienda el uso de anti-PD-1/PD-L1 en pacientes con CPCNP metastásico, histología escamosa y buen estado funcional (PS 0-1).

Se sugiere el uso de anti-PD-1/PD-L1 en pacientes con CPCNP metastásico, histología no escamosa y buen estado funcional (PS 0-1).

Comentario de expertos:

-El empleo de anti-PD-1/PD-L1 en los casos con histología no escamosa y PD-L1 < al 1% está asociado a incertidumbre y es probable que nueva evidencia modifique esta apreciación.

-En aquellos casos con histología escamosa comentaron que un agente anti-PD-1 era una opción aceptable debido a que esta estirpe reúne condiciones biológicas, diferentes a la expresión de PD-L1, que probablemente estén relacionadas con beneficios clínicos (tabaquismo pesado, heterogeneidad tumoral).

-Los expertos reconocieron que el docetaxel, usado como comparador, es una medicación que en este grupo de pacientes esta asociada a una regular mala tolerancia y con escaso beneficio clínico.

-No hubo preferencia de un agente anti-PD-1/PD-L1 sobre otro en este grupo de pacientes.

Fuerza de recomendación:

-Fuerte si PD-L1 \geq 1%

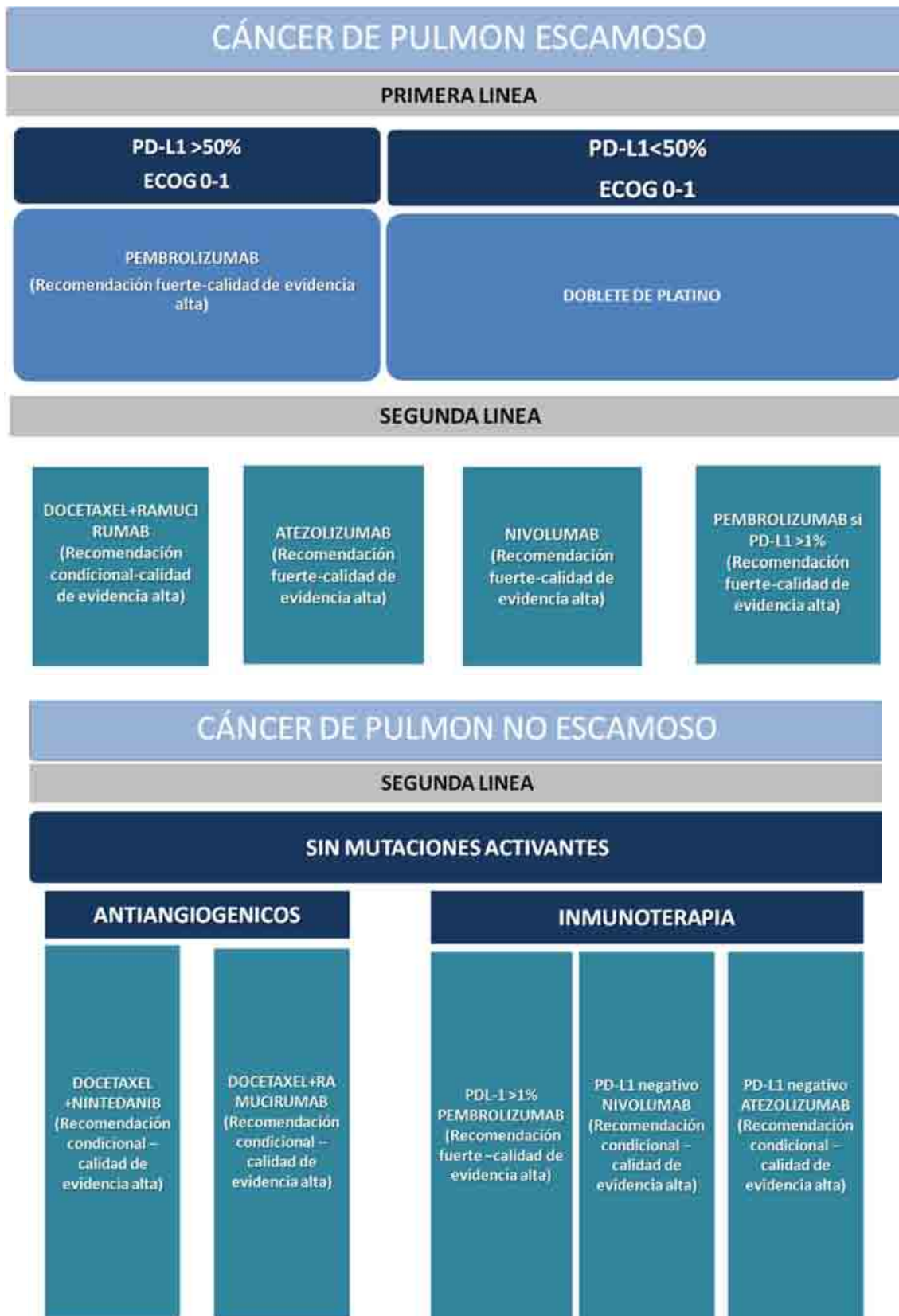
-Fuerte si PD-L1 <1% e histología escamosa

-Condicional si PD-L1 <1% e histología no escamosa

Calidad de evidencia: Alta

ALGORITMO





ALCANCE Y OBJETIVO

En la Argentina no existía al momento una definición estándar de manejo de las patologías tumorales por parte del Estado Nacional, principal financiador de estas prácticas. Producir recomendaciones para el manejo de las enfermedades de mayor impacto brindaría a los financiadores un marco académico para ordenar los procedimientos y hacer más factible y eficiente la planificación y la previsión de prestadores de las prácticas.

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.

El propósito es generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y con el consenso de expertos en el área en cuestión, las cuales se desarrollan mediante un proceso sistemático de análisis de los resultados. El procedimiento de cómo se arriba a las conclusiones es claro para los usuarios¹. Esta guía 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 y Desarrollo Social de la Nación.

INTRODUCCIÓN: CÁNCER DE PULMÓN CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP)

INCIDENCIA

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son en la actualidad la principal causa de mortalidad mundial. De los 57 millones de defunciones que se produjeron en 2008 en todo el mundo, 36 millo-

¹ Guía metodológica del INC disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/guia-para-la-realizacion-de-guias-de-practica-clinica/>

nes –casi las dos terceras partes- se debieron a ENT, principalmente enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas. El cáncer, como segunda causa de estas defunciones, fue responsable de 7.6 millones de muertes - más de las dos terceras partes de las cuales ocurrieron en países de ingresos bajos y medios.

En Argentina, las enfermedades no transmisibles son responsables de más del 60% del total de las defunciones que se producen anualmente en el país, 20% de las cuales corresponden a tumores. Esto representa aproximadamente 60.000 muertes por año, de las cuales más del 90% se produce en personas mayores de 44 años de edad.

Según el reporte de la IARC ² en septiembre del 2018, el cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente (11, 6% del total de los casos) y la causa más común de muerte por cáncer (18, 4% del total de muertes relacionadas con cáncer) en el mundo. Por género esta neoplasia es la primera causa de muerte relacionada a cáncer en varones y la segunda en mujeres. Se pronosticaron 2.1 millones de nuevos casos y 1.8 millones de muertes en 2018 a nivel mundial. La incidencia ajustada a la edad de cáncer de pulmón en Argentina es de 18, 9%, siendo el cuarto en frecuencia, con una tasa de mortalidad de 17, 1%, encontrándose segundo por detrás del cáncer de mama.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de CPCNP se encuentra la exposición tabáquica, siendo esta responsable del 85 a 90 % de los casos. Este riesgo aumenta con el número de paquetes fumados y años de exposición.

La expectativa de vida depende del estadio. Según datos recogidos de la SEER³, un 19 % al diagnóstico se presentan en estadios locales, mientras que un 24% y un 55 % se presentan en estadios localmente avanzados y metastásicos respectivamente. La tasa de supervivencia global a 5 años es del 68 al 92 % en los estadios I, 53 a 60 % en estadios II, 36 a 13% en los estadios III y del 0% al 10 % en los estadios IV⁴. En relación al tratamiento, la cirugía continúa considerándose la piedra angular para el tratamiento en las etapas iniciales.

Dada la baja tasa de supervivencia global (SVG), el CPCNP metastásico constituye una enfermedad incurable y el objetivo del tratamiento es prolongar la SVG y mejorar la calidad de vida.

La presente revisión se enfoca en las terapias sistémicas empleadas en la enfermedad avanzada que cuentan con aprobación por ANMAT para su uso:

²FREDDIEBYCOL GLOBAL CANCER STATISTICS 2018: GLOBOCAN ESTIMATES OF INCIDENCE AND MORTALITY WORLDWIDE FOR 36 CANCERS IN 185 COUNTRIES. DISPONIBLE EN [HTTPS://DOI.ORG/10.3322/CAAC.21492](https://doi.org/10.3322/CAAC.21492)

³Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.

⁴The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Staging System in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *JThorac Oncol.* 2016 Jan;11(1):39-51.

CPCNP

	ANMAT	PRESENTACION	DOSIS	INDICACION
Erlotinib	Disposición: 8270/11 5453/10	150, 100 y 25 mg por 30 comprimidos	150 mg día vía oral	Primera línea CPCNP metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. Mantenimiento CPCNP metastásico luego de ausencia progresión de QT con platino. Monoterapia luego de por lo menos un régimen de quimioterapia en CPCNP metastásico.
Gefitinib	Disposición: 4262/12 0125/10	250 mg por 30 comprimidos	250 mg día vía oral	Primera línea en CPCNP metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. CPCNP metastásico que hayan recibido quimioterapia previamente.
Afatinib Giotrif	Disposición: 7055/13	50, 40, 30, 20 mg por comprimidos	40 mg día vía oral	CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
Osimertinib Tagrisso	Disposición: 7144/17 2806/19	80, 40 mg por 30 comprimidos	80 mg día vía oral	CPCNP con mutación positiva T790M localmente avanzado o metastásico. CPCNP localmente avanzado o metastásico en primera línea con mutación positiva del EGFR.
Crizotinib Xalkori	Disposición 1836/12 13540/16	250, 200 mg por 60 cápsulas	250 mg 2 veces por día vía oral	CPCNP con resultado positivo para la quinasa de linfoma anaplásico (ALK+) localmente avanzado o metastásico determinado mediante test aprobado por la FDA. CPCNP metastásico cuyo tumor son positivos para ROS1
Ceritinib Zycadia	Disposición: 19757/15 2017-10077	150 mg por 70 y 120 cápsulas	450 mg día vía oral	CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) que ha progresado o a presentado intolerancia al Crizotinib. CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la quinasa de linfoma anaplásico (ALK)
Alectinib Alecensa	Disposición: 95857/17 2018-3056	150 mg por 224 cápsulas	600 mg 2 veces por día vía oral	CPCNP avanzado ALK positivo que han recibido tratamiento previo con Crizotinib. CPCNP avanzado ALK positivo en primera línea.
Dabrafenib Tafinlar	Disposición: 0594/18	50 mg por 28 cápsulas	150 mg 2 veces día+ Trametinib 2 mg día vía oral	CPCNP avanzado con mutación BRAF V600 en combinación con Trametinib
Bevacizumab	Disposición: 4390/10	100 mg/4 mL y 400 mg /16 mL frasco ampolla vial	15 mg/kg cada 21 días EV	Asociado a QT basada en platino para en 1º línea para CPCNP avanzado no resecable, metastásicoo recidivante a excepción de los que tengan un predominio histológico de células escamosas.
Nintedanib	Disposición:	150, 100 mg por	200 mg 2 veces día	CPCNP localmente avanzado, metas-

Vargatef	4186/17	60 cápsulas	del día 2 al 21 del ciclo	tásico o recurrente con histología de adenocarcinoma tras quimioterapia de primera línea en combinación con docetaxel
Ramucirumab Cyramza	Disposición: 4691/17	100 mg/10 mL y 500 mg/50 mL frasco ampolla vial	10 mg/kg día 1 previo al docetaxel 75 mg/m ² cada 21 días	CPCNP metastásico con progresión de enfermedad basada en platino en combinación con docetaxel
Pemetrexed	Disposición: 0754/11	100, 500 mg frasco ampolla vial	500 mg/m ² cada 21 días EV	En combinación con cisplatino en 1° línea para CPCNP no escamoso localmente avanzado o metastásico. Como monoterapia en CPCNP no escamoso localmente avanzado o metastásico que recibieron QT previa. Para mantenimiento en CPCNP no escamoso localmente avanzado o metastásico que no progresaron luego de 4 ciclos de QT 1° línea con un agente platino.
Racotumomab	Disposición: 1446/13	1 mg frasco am- polla	1mg en 4 sitios cada 14 días por 5 aplica- ciones, luego 4 dosis cada 28 días	CPCNP recurrentes o con estadios avanzados. CPCNP independientemente del estadio, que no sean susceptibles de recibir ninguna otra opción terapéutica oncoespecífica estándar (QT y/o RT).
Nivolumab Opdivo	1935/2016 2150/2018	40mg/4mL, 100mg/10mL Solución inyecta- ble para infusión intravenosa	240mg cada 2 sem o 480 mg cada 4 sem en 1 hora	Tratamiento en CPCNP metastásico 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 Keytruda	13329/16 2822/17 12910/17	100 mg vial Solu- ción para infusión	200 mg en 30 m cada 3 semanas hasta 24 meses en ausencia de progresión	Tratamiento de CPCNP 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 CPCNP cuyo tumor marque PD-L1 mayor o igual al 50% y no presente las anomalías genómicas EGFR/ALK. Tratamiento primera línea en combinación con Pemetrexed y carboplatino en CPCNP no escamoso metastásico (bajo condiciones especiales).
Atezolizumab Tecentriq	9572/17	1200mg/20 mL Solución para infusión intrave- nosa	1200 mg cada 3 semanas	Tratamiento en CPCNP metastásico 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 entre Junio 2015 hasta Abril 2019 inclusive para las tecnologías descritas en la guía previa y desde enero 2018 hasta abril 2019 para las nuevas tecnologías aprobadas por ANMAT. Una actualización de las búsquedas se realizó hasta el mes de Junio del 2019.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de costo- efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, Epistemonikos, 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 aleatorizados y controlados) y secundarias (revisiones sistemáticas y metaanálisis 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.

Los criterios de inclusión fueron:

- artículos en inglés o español
- fecha de publicación: 2015-2019
- 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, metaanálisis 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: CPCNP metastásico)
- otra patología (diferente a CPCNP)

Desenlaces: SVG, SLP y seguridad.

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

Se utilizó para la valoración de inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis la herramienta SIGN y AGREE para las guías de práctica clínica.

Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE. La 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 que nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.
- **Calidad muy baja:** cualquier estimación del efecto es muy incierta

En los casos necesarios, se realizó metaanálisis de datos con RevMan 5^{®5}, utilizando además el formato de tablas resumen de los trabajos incluidos y su riesgo de sesgo. Finalmente se confeccionó un perfil de evidencia utilizando la herramienta GRADEpro[®].

Luego de finalizar este proceso, se llevó la reunión de consenso con expertos sobre terapias de alto costo en CPCNP metastásico en el Instituto Nacional del Cáncer, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Para la actualización de contenidos de la guía de CPCNP metastásico publicada en 2015, en donde se había alcanzado acuerdo uniforme en las cuestiones planteadas, se decidió trabajar con la técnica de metodología Delphi para lograr consenso a través de la opinión del grupo de expertos seleccionados.

Luego de la discusión de la evidencia científica, se ha llegado a un acuerdo en la formulación de las recomendaciones. Los comentarios pertinentes fueron volcados en cada una de ellas como comentario de expertos (ver apartado Reunión de consenso).

Las recomendaciones basadas en el sistema GRADE⁶ son expresadas como fuertes y condicionales (o débiles) y tienen implicancias específicas (ver Tabla 1).

⁵ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Versión 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

⁶ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*: *British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.

Tabla 1. Implicancias de las recomendaciones según GRADE⁷.

Implicancias	Recomendación fuerte	Recomendación condicional (débil)
Para pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría. Es probable que no sea necesaria la ayuda a las personas en la toma de decisión formal coherente con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación desearía el curso de acción sugerido, pero muchos no lo harían.
Para la práctica clínica	La mayoría de las personas deben recibir la intervención. La adhesión a esta recomendación de acuerdo con la guía puede ser utilizado como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.	Reconocer que las diferentes opciones serán adecuadas para las pacientes y que se debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión coherente con sus valores y preferencias.
Para la salud pública	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones	Es necesario un debate sustancial con la participación de todos los interesados.

PANEL DE EXPERTOS: La selección de expertos fue de acuerdo a los siguientes criterios: representantes del ámbito público y privado; especialidad Oncología clínica, representantes de entidades del Ministerio de Salud, ANMAT, Banco Nacional de Drogas y expertos dedicados a la gestión en salud. Se convocó a representantes de pacientes oncológicos para participar en la reunión de consenso del panel experto. Se mencionan a continuación los participantes de la metodología Delphi (tanto en el cuestionario electrónico a distancia, en la reunión presencial o ambas instancias).

PARTICIPANTES:

Gonzalo Recondo (CEMIC) – Claudia Bagnes (Htal Tórnu) – Mónica Castro (Instituto Roffo) – Cesar Blajman (Santa Fe) – Cristina Rusz Maidana (Stgo. Del Estero) – Carolina Ituarte (Jujuy)- Marina Juarez Collados Marina (Formosa)-Pablo Romero (Río Negro)- Andrés Anton (Río Negro)-Alvaro romera (Santa Fe).

Ricardo Kirchuk (INC) - Daniel Lewi (PAMI) – Claudio Martin (AAOC)- Virgilio Petrunaro (ANMAT).

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS: el equipo elaborador declaró no tener conflictos de intereses. Con respecto a los miembros del panel, en la valoración de sus declaraciones sus vínculos vigentes no influenciaban su participación. Los formularios de declaración se encuentran disponibles en el INC.

INDEPENDENCIA EDITORIAL: Se declara que el equipo elaborador gozó de independencia editorial en la redacción de las recomendaciones.

⁷Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ : British Medical Journal.* 2008;336(7652):1049-1051. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

ITKEGFR

1. ¿En pacientes con CPCNP avanzado y presencia de EGFR DEL19 o L858R, Erlotinib, Gefitinib o Afatinib versus quimioterapia son efectivos y seguros como terapia de primera línea?
2. ¿En pacientes con CPCNP avanzado y presencia de EGFR DEL19 o L858R, Osimertinib versus Erlotinib, Gefitinib o Afatinib son efectivos y seguros como terapia de primera línea?
3. ¿En pacientes con CPCNP avanzado y presencia de EGFR DEL19 o L858R que progresaron a Erlotinib, Gefitinib o Afatinib debido a la mutación adquirida EGFR T790M, Osimertinib versus quimioterapia es efectivo y seguro como terapia subsiguiente?

ITKALK

4. ¿En pacientes con CPCNP y rearreglo ALK sin tratamiento previo, Ceritinib versus quimioterapia es efectivo y seguro?
5. ¿En pacientes con CPCNP y rearreglo ALK progresados o intolerantes a Crizotinib, Ceritinib versus quimioterapia es efectivo y seguro?
6. ¿En pacientes con CPCNP y rearreglo ALK sin tratamiento previo, Alectinib versus Crizotinib es efectivo y seguro?
7. ¿En pacientes con CPCNP y rearreglo ALK progresados o intolerantes a Crizotinib, Alectinib versus quimioterapia es efectivo y seguro?
8. ¿En pacientes con CPCNP y rearreglo ALK progresados a doblete de platino Crizotinib versus quimioterapia es efectivo y seguro?

ITKROS-1

9. ¿En pacientes con CPCNP y rearreglo ROS-1, Crizotinib vs quimioterapia es efectivo y seguro?

ITKBRAF

10. ¿En pacientes con CPCNP y mutación BRAF V600, Dabrafenib asociado a Trametinib vs quimioterapia es efectivo y seguro?

Antiangiogénicos

11. ¿En pacientes con CPCNP avanzado, histología de adenocarcinoma y progresados a una primera línea, Nintedanib asociado a docetaxel es efectivo y seguro vs docetaxel?

12. ¿En pacientes con CPCNP avanzado, progresados a primera línea, Ramucirumab asociado a docetaxel es efectivo y seguro vs docetaxel?
13. ¿En pacientes con CPCNP avanzado, histología de adenocarcinoma y sin tratamiento previo, Bevacizumab como mantenimiento es efectivo y seguro vs Pemetrexed o Pemetrexed asociado a Bevacizumab?

Pemetrexed

14. ¿En pacientes con CPCNP avanzado, histología de adenocarcinoma y sin tratamiento previo, Pemetrexed como mantenimiento es efectivo y seguro vs Pemetrexed asociado a Bevacizumab?

Inmunoterapia

15. ¿En pacientes con CPCNP avanzado es Racotumumab eficaz y seguro como mantenimiento vs tratamiento de sostén?
16. ¿En pacientes con CPCNP avanzado, histología escamosa y progresados a primera línea basada en doblete de platino, es Nivolumab eficaz y seguro vs docetaxel?
17. ¿En pacientes con CPCNP avanzado, histología no escamosa y previamente tratados, es Nivolumab eficaz y seguro vs docetaxel?
18. ¿En pacientes con CPCNP avanzado, histología no escamosa y sin tratamiento previo, es Pembrolizumab asociado a platino Pemetrexed eficaz y seguro vs platino Pemetrexed?
19. ¿En pacientes con CPCNP avanzado, con expresión de PD-L1 >50% y sin tratamiento previo, es Pembrolizumab eficaz y seguro vs doblete de platino?
20. ¿En pacientes con CPCNP avanzado con expresión de PD-L1 >1% y progresados a primera línea basada en doblete de platino, es Pembrolizumab eficaz y seguro vs docetaxel?
21. ¿En pacientes con CPCNP avanzado previamente tratados, es Atezolizumab eficaz y seguro vs docetaxel?

INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA DEL EGFR (ITKEGFR)

La tecnología

El receptor del factor de crecimiento epidérmico 1 (EGFR) pertenece a la familia de receptores de crecimiento transmembrana ErbB. Esta familia, de 4 miembros, presenta un dominio extracelular que reconoce el ligando, un dominio transmembrana y otro intracelular con actividad de tirosina quinasa. La activación del receptor a través de la unión al ligando genera dimerización del mismo

con activación de la actividad de tirosina quinasa. Esta secuencia desencadena una vía de señalización intracelular que interviene en la proliferación celular e inhibición de la apoptosis.

Las mutaciones en el EGFR están presentes aproximadamente, según la serie, en un 10% de la población caucásica y un 25 a 35% de la población asiática con CPCNP. Con respecto a Latinoamérica y Argentina se publicó una cohorte de 5.738 muestras de pacientes con CPCNP hallándose un 26% de pacientes con mutaciones del EGFR con una frecuencia de 14, 4% en Argentina. También se observó en esa cohorte asociación entre la presencia de la mutación con: género femenino, la ausencia del antecedente de tabaquismo y tener origen étnico aborigen o mestizo⁸.

Las mutaciones en el EGFR generan activación constitutiva en ausencia del ligando con la siguiente estimulación de la proliferación celular y freno de la inhibición de la apoptosis. Más del 90% de las mutaciones activantes del EGFR se encuentran dentro del dominio con actividad de tirosina quinasa entre los exones 18 y 24.

Las mutaciones del EGFR activantes más frecuentes, también llamadas comunes, son delección del exón 19 (DEL19) en un 45 a 50% y la mutación puntual en el exón 21 con sustitución de leucina por arginina (L858R) en un 40 a 45%.

Si bien inicialmente estas mutaciones se describieron con más frecuencia en pacientes con histología compatible con adenocarcinoma, en mujeres asiáticas y no fumadoras actualmente estas características clínico-patológicas no reemplazan el estudio de su presencia en el tejido tumoral. Siendo mandatorio su realización en pacientes con adenocarcinoma.

Los inhibidores de tirosina quinasa del EGFR (ITK EGFR) son drogas de administración oral y bajo peso molecular que inhiben dicha actividad del dominio intracelular del receptor por bloqueo del sitio de unión al ATP. Según su mecanismo pueden ser reversibles o irreversibles así como selectivos del EGFR o ser activos también contra otros miembros de la familia ErbB. Mediante la unión a dicho sitio, interrumpen la señalización río abajo inhibiendo la vía que se encuentra activada constitutivamente, ligando independiente, cuando el EGFR está mutado y de esta manera suprimen el estímulo proliferativo.

Erlotinib y Gefitinib son inhibidores reversibles, competitivos y selectivos del EGFR aprobados por la FDA para el tratamiento de CPCNP metastásico como primera línea en pacientes portadores de mutaciones del EGFR DEL19 y L858R, si bien Erlotinib también se encuentra aprobado por dicha agencia regulatoria para CPCNP metastásico luego de la falla a una línea de quimioterapia (2004) y mantenimiento en pacientes que no han progresado luego de 4 ciclos con doblete de platino (2010) independientemente de la presencia o no de mutación del EGFR.

⁸Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, Castillo-Fernandez O, Meyerson M, Amieva-Rivera E, Campos-Parra AD, Carranza H, Gómez de la Torre JC, Powazniak Y, Aldaco-Sarvide F, Vargas C, Trigo M, Magallanes-Maciél M, Otero J, Sánchez-Reyes R, Cuello M. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol.* 2015 May;10(5):838-43.PMID:25634006

Aunque el mecanismo de acción entre estos fármacos es similar, sus diferencias estructurales le dan distinto perfil fármaco-cinético con un patrón de toxicidad que se superpone pero no es equivalente.

Afatinib es un inhibidor irreversible, covalente, y no selectivo por bloquear a otros miembros de la familia ErbB, aprobado por la FDA en julio del año 2013 para CPCNP metastásico con mutación DEL19 o L858R del EGFR con patrón similar de toxicidad a Erlotinib y Gefitinib.

Aproximadamente un 60% de los pacientes que reciben ITKEGFR generan un mecanismo de resistencia secundario que radica en la aparición de una segunda mutación puntual consistente en la sustitución de treonina por metionina dentro del bolsillo de unión al ATP en el dominio con actividad tirosina quinasa en la posición 790 (T790M).

Osimertinib se une de manera irreversible tanto a la mutación T790M como a las mutaciones DEL19 y L858R a una concentración 9 veces menor que su unión a la forma salvaje. Su administración es vía oral a una dosis de 80 mg día continuo.

1) Tratamiento de primera línea con presencia de mutaciones activantes (DEL19-L858R) del EGFR

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

Erlotinib

Eficacia

Tres estudios abiertos, multicéntricos, de fase 3 y aleatorizados compararon Erlotinib versus quimioterapia en este grupo de pacientes.

El estudio OPTIMAL⁹ realizado en distintos centros de China, seleccionó pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR DEL19 o L858R sin tratamiento previo y con ECOG hasta 2, para recibir Erlotinib o gemcitabine 1000mg/m² día uno y ocho con carboplatino AUC 5 cada 21 días por 4 ciclos. El objetivo primario fue SLP con una mediana de 13, 1 meses para Erlotinib versus 4, 5 meses en la rama control con significancia estadística (HR 0, 16 IC95% 0, 10 - 0, 26; p< 0, 0001). En el año 2015 fueron publicados los resultados de SVG final¹⁰. La terapia post-progresión fue desbalanceada en la población global de este estudio (36, 6% en Erlotinib y 22, 2 % en control) y en el subgrupo con delección del exón 19. Los datos reportados no demostraron beneficios en SVG para Erlotinib sobre

⁹ Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. The Lancet Oncology 2011;12(8):735-42.

¹⁰ Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu X, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). Annals of Oncology 2015;26:1877-83.

quimioterapia, sin diferencias tampoco en el análisis según el subtipo de mutación. El subgrupo de pacientes que recibió ITK EGFR y quimioterapia tuvo mayor SVG que los que recibieron solamente Erlotinib o solamente quimioterapia.

El estudio EURTAC¹¹ con un diseño similar al ensayo OPTIMAL pero sobre población europea, comparó Erlotinib con quimioterapia. En esta rama los pacientes podían recibir Cisplatino 75mg/m² asociado a docetaxel 75mg/m² o gemcitabine 1250mg/m² día 1 y 8 o carboplatino AUC 5 si se asociaba a Gemcitabine y AUC 6 si se asociaba a docetaxel por 4 ciclos. Su punto primario fue también SLP. La rama Erlotinib tuvo una mediana de SLP de 9,7 meses comparado con 5,2 meses de la rama quimioterapia con un beneficio estadísticamente significativo (HR: 0,37 IC 95% 0,25 – 0,54; p < 0,0001). Este estudio no demostró beneficio para SVG teniendo en cuenta que el 76% del grupo control recibió ITK EGFR como terapia a la progresión.

Leon L¹². y col. publicaron en el año 2014 un análisis de sobrevida global del ensayo EURTAC usando dos modelos estadísticos para control de la terapia post-estudio. Un modelo utilizó datos censurados al tiempo de inicio de la segunda línea y el otro realizó ajuste para la exposición de tratamiento de segunda línea como una co-variable tiempo dependiente. Al utilizar dichos modelos estadísticos, no hallaron diferencias en SVG.

El estudio ENSURE¹³ reclutó 217 pacientes de centros asiáticos con CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR (delección del exón 19 o mutación puntual L858R del exón 21) y ECOG hasta 2 y los aleatorizó a recibir Erlotinib o gemcitabine 1250 mg/m² día 1 y 8 con cisplatino 75 mg/m² cada 3 semanas por 4 ciclos. El punto final primario fue SLP con beneficio para el brazo de Erlotinib, con una mediana de 11 meses versus 5,6 meses para el brazo control (HR: 0,42; IC 95% 0,27 – 0,66; p= 0,0001). No hubo diferencia en SVG entre ambas ramas (Erlotinib 26,3 meses versus control 25,5 meses, HR: 0,91; IC 95% 0,63 – 1,31; p= 0,607). En este ensayo un 65,5% de la rama experimental realizó segunda línea con componentes de platino y un 85,6% del grupo control recibió ITK EGFR.

Seguridad

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con el uso de Erlotinib monodroga fueron: rash, diarrea y fatiga. Otros eventos reportados incluyeron, síntomas constitucionales, náuseas, aumento de transaminasas hepáticas, disnea y toxicidad pulmonar. En comparación el uso de quimioterapia fue asociado a mayor mielosupresión grado 3-4 y fatiga en dos ECA y anorexia en un ECA.

¹¹Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2012;13(3):239-46.

¹²L.F. Leon, A. Golsorkhi, S. Liu, A. Drozdowskyj, R. Rosell. Overall survival analyses of first-line erlotinib versus chemotherapy in the EURTAC study population controlling for the use of post-study therapy. *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl_4): iv426-iv470. 10.1093/annonc/mdu349

¹³ Wu Y-L, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of Oncology* 2015;26(9):1883-9.

Gefitinib

Eficacia

Gefitinib fue evaluado en 3 estudios de fase 3, multicéntricos, aleatorizados y abiertos:

El estudio japonés WJTOG3405¹⁴ aleatorizó a pacientes con EGFR mutado (delección del exón 19 o mutación puntual L858R en el exón 21) sin tratamiento previo a Gefitinib versus docetaxel 60 mg/m² asociado a cisplatino 80 mg/m² cada 21 días por 3 a 6 ciclos. Esta publicación reportó beneficio en su punto final primario de SLP de Gefitinib sobre quimioterapia (Gefitinib 9, 2 meses versus quimioterapia 6, 3 meses; HR 0, 489; IC 95% 0, 336 – 0, 71; p < 0, 0001).

Posteriormente se publicaron actualizaciones de datos de SVG de este estudio. El primero en el año 2012¹⁵ con una mediana de seguimiento de 34 meses sin hallarse beneficio en la rama Gefitinib sobre quimioterapia en este punto final. En ese reporte 91% de la rama quimioterapia había recibido algún ITK EGFR y 61% de la rama Gefitinib había recibido doblete de platino. Luego el mismo grupo en el año 2014¹⁶ y con una mediana de seguimiento de 59, 1 meses, reportó una mediana de SVG para Gefitinib de 34, 8 meses versus 37, 3 meses para el grupo control (HR: 1.252, IC95% 0.883-1.775) sin diferencia estadísticamente significativa.

El estudio IPASS¹⁷ seleccionó pacientes asiáticos con CPCNP metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia, no fumadores o poco fumadores que habían abandonado el hábito, a recibir Gefitinib o carboplatino AUC 5 o 6 asociado a paclitaxel 200 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos. Su objetivo primario fue SLP. El subgrupo de pacientes sin mutación del EGFR tuvo SLP menor con Gefitinib que los que recibieron quimioterapia (HR 2, 85; IC 95% 2, 05 – 3, 98; p < 0, 001). La tasa de SLP global a 12 meses fue de 24, 9% con Gefitinib y de 6, 7% para el brazo de quimioterapia.

En el año 2011¹⁸ publicaron los datos de sobrevida global final y acorde al estado de EGFR. La SLP fue mayor para Gefitinib en pacientes con mutación del EGFR no así la SVG.

En esta actualización, se halló un reporte del año 2017 que evaluó los datos del subgrupo EGFR positivo de este ensayo a través del comité revisor independiente solicitado por la FDA. Este análisis de SLP fue posthoc de la población EGFR con imágenes disponibles, contando solamente con 88 parti-

¹⁴Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2009;11(2):121-8

¹⁵Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Seto T, et al. Updated overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Journal of Clinical Oncology*. 2012; Vol. 30, issue 15 (S1):7521.

¹⁶Yoshioka H, Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(15 (May Suppl)):8117.

¹⁷Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2009;361(10):947-57.

¹⁸Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer in Asia (IPASS). *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(21):2866-74.

cipantes de la rama Gefitinib y 98 de la rama quimioterapia, con beneficio en este punto final para la rama Gefitinib con una mediana de 10, 9 meses vs 7, 4 meses para quimioterapia (HR: 0, 58 ;IC95% 0, 38-0, 79;p=0, 0012).No analizan datos de SVG19.

El ensayo NEJ002²⁰incluyó población japonesa con CPCNP metastásico de hasta 75 años con mutaciones sensibilizantes del EGFR (excluye T790M), ECOG hasta 2 y sin tratamiento sistémico previo. Este estudio comparó Gefitinib versus carboplatino AUC 6 asociado a paclitaxel 200mg/m² con una mediana de SLP de 10, 8 meses para la rama Gefitinib versus 5, 4 meses para la rama control con diferencia estadísticamente significativa.

Inoue A. y col. realizan una actualización de los datos de SVG de este estudio²¹. Reportan que si bien el beneficio en SLP persistía, no hallaron beneficio en SVG de una rama de tratamiento sobre otra. Con respecto a la terapia postprogresión, un 72% de los pacientes de la rama experimental recibió un tratamiento posterior y de estos un 65 % fue con doblete de platino. Por otra parte de la rama control un 99% recibió tratamiento posterior y de estos un 98% recibió Gefitinib.

Seguridad

Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron rash seguido de toxicidad hepática, anorexia y diarrea. La quimioterapia fue asociada a mayor mielosupresión grado 3-4.

Afatinib

Eficacia

Con respecto a Afatinib en primera línea para pacientes portadores de mutaciones del EGFR en comparación con quimioterapia hay publicaciones de dos estudios de fase 3, multicéntricos, abiertos y aleatorizados, que incluyen pacientes hasta ECOG 1. Ambos estudios tienen como objetivo final primario SLP. Uno, publicado en el año 2013 por Sequist L. y col²². (LUX- lung 3)que aleatorizó 2 a1 a los participantes a recibir Afatinibocisplatino 75 mg/m² asociado a pemetrexed 500 mg/m² por 6 ciclos cada 21 días, sin permitir mantenimiento con esta última droga. Este estudio reportó una diferencia en la mediana de SLP de 11, 1 meses para el grupo que recibió Afatinib y de 6, 9 meses para el grupo que recibió quimioterapia con significancia estadística. En el análisis de SLP para mutaciones comunes del EGFR (DEL19 y L858R), que representaron un 89% de los pacientes del estudio, tam-

¹⁹ Yi-Long Wu, Nagahiro Saijo, Sumitra Thongprasert, J. C.-H. Yang, Baohui Han, Benjamin Margono, Busayamas Chewaskulyong, Patrapim Sunpawaravong, Yuichiro Ohe, Yukito Ichinose, Jin-Ji Yang, Tony S.K. Mok, Helen Young, Vincent Haddad, Yuri Rukazenkov, Masahiro Fukuoka, Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC, LungCancer, Volume 104, 2017, Pages 119-125

²⁰ Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. The New England Journal of Medicine 2010;362(25):2380- 8.

²¹ Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). Annals of Oncology 2012;24(1):54-9

²² Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. Journal of Clinical Oncology 2013;31:1-11

bién hubo beneficio para la rama que utilizó Afatinib. Sin embargo la SVG no fue diferente entre ambas ramas de tratamiento. El número de pacientes con mutaciones poco comunes fue muy bajo como para poder arribar a conclusiones (26 en rama Afatinib y 11 en la rama de quimioterapia). En cuanto a la terapia post-progresión un 65% de la rama control realizó entrecruzamiento a ITK EGFR y un 62% de la rama experimental recibió quimioterapia.

El otro ensayo fue publicado por Wu L. y col. (LUX- lung 6)²³ sobre población asiática con un 89% de los participantes con mutaciones comunes del EGFR. La rama control recibió cisplatino 75 mg/m² asociado a gemcitabine 1000 mg/m² día 1 y 8 cada 3 semanas por 6 ciclos. La mediana de SLP fue de 11 meses para la rama que recibió Afatinib y de 5, 6 meses para la rama que recibió quimioterapia, esta diferencia fue estadísticamente significativa. La SLP fue positiva para el grupo experimental en todos los subgrupos excepto en mutaciones poco frecuentes (n: 40). El número de estos participantes fue demasiado pequeño para sacar conclusiones. No hubo en este trabajo diferencias de SVG entre las dos ramas independientemente del subgrupo analizado.

Yang J. C. y col. reportaron en el año 2015, datos maduros de SVG de los trabajos LUX-lung 3 y 6²⁴, también realizaron un análisis exploratorio (posthoc) sobre datos individuales combinado de ambos estudios con heterogeneidad estadística insignificante. La limitación metodológica de esta evaluación es que no realizaron ajustes para comparaciones múltiples y ninguno de los dos estudios fue diseñado con poder para encontrar diferencias en análisis de SVG en su diseño, ya que éste no fue planificado como punto final primario. La mediana de SVG en ambos estudios no fue significativa entre ambas ramas. El análisis de SVG para el subgrupo DEL19 en ambos estudios fue positivo cuando Afatinib se comparó con quimioterapia basada en platino sin embargo, para el subgrupo portador de L858R no hubo beneficio para esta comparación. Cuando combinaron ambos estudios analizaron un total de 709 pacientes de los cuales 472 recibieron Afatinib y 237 recibieron quimioterapia encontrando que la SVG no fue diferente para la población total del estudio así como tampoco para el subgrupo de L858R cuando se comparó Afatinib con quimioterapia, pero que sí hubo beneficio en la SVG combinada para el subgrupo DEL19. En cuanto al entrecruzamiento entre ramas y la terapia a la progresión en el ensayo LUX-Lung 3 un 75% de rama control recibió un ITK EGFR y un 71% del brazo Afatinib recibió quimioterapia. En el LUX-Lung 6 un 56% de los participantes del grupo control recibió un ITK EGFR y un 59% de la rama Afatinib recibió quimioterapia. En ambos estudios al momento de la terapia a la progresión los pacientes que recibieron un ITK EGFR fue uno distinto a Afatinib ya que este no se encontraba disponible comercialmente.

²³ Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX- Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014;15(2):213-22.

²⁴ Yang C-H J, Wu Y-L, Schuler M. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology* 2015;14:1173-8

Seguridad

Diarrea, rash, paroniquia y mucositis fueron los eventos adversos grado 3-4 reportados con más frecuencia.

La mielosupresión fue consistentemente mayor en los brazos con quimioterapia.

Para la evaluación de los ensayos seleccionados se realizó un metaanálisis de sus resultados (ver anexo).

Tabla Resumen de hallazgos 1

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP avanzado y presencia de EGFR DEL19 o L858R, Erlotinib, Gefitinib o Afatinib versus quimioterapia son efectivos y seguros como terapia de primera línea?

Bibliografía: ENSURE, EURTAC, IPASS, LUX-lung3, LUX-lung6, NJ002, OPTIMAL y WJTOG3405.

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ITK EGFR	QUIMIOTERAPIA	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Sobrevida global												
8	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^{a, b}	no es serio	no es serio	ninguno	-/1083 ^d	-/842 ^d	HR 0.99 (0.88 a 1.12)	NE	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión												
8	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/1083 ^d	-/842 ^d	HR 0.38 (0.33 a 0.43)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos G 3-4												
6 ^c	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	267/859 (31.1%)	295/595 (49.6%)	RR 0.627 (0.560 a 0.710)	185 menos por 1.000 (de 218 menos a 144 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE: No estimable

Explicaciones

- El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.
- La mayoría de los trabajos tienen alta tasa de entrecruzamiento no controlada por lo que probablemente haya influenciado en este objetivo. En la mayoría de las publicaciones no consta como fue tenido en cuenta este dato al momento del análisis de SVG.
- Los ECA WJTOG3405 y IPASS no publican datos de eventos adversos grado 3-4 totales.
- No se dispone del número de eventos.

Actualización 2019

ITKEGFR vs quimioterapia

Para la comparación ITKEGFR vs quimioterapia, el grupo Cochrane publicó en el año 2016 un metaanálisis con el objetivo de valorar estos 3 ITKEGFR en CPCNP²⁵.

De los 19 estudios seleccionados, siete reclutaron exclusivamente pacientes con mutaciones del EGFR mientras que el resto solamente reporto esta población como subgrupo. El número de participantes total fue de 2317 y dentro de estos 1700 tenían origen asiático. En 8 ensayos Erlotinib fue la intervención experimental, mientras que en 7 fue Gefitinib y en 2 Afatinib.

El análisis conjunto de la SLP en 3 ensayos (N=378) demostró una ventaja estadísticamente significativa para el uso de Erlotinib vs quimioterapia (HR: 0,30; IC95% 0,24 – 0,38). En el de Gefitinib, que involucro dos ensayos, también se observó un beneficio en comparación con quimioterapia (HR: 0,39; IC95% 0,32 – 0,48). También reportaron un mejora en la SLP de Afatinib vs quimioterapia a través del análisis conjunto (N=709) de dos ensayos (HR: 0,42; IC95% 0,34- 0,53).

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos de grado 3-4 para las 3 intervenciones fueron rash, y diarrea.

Seis de los ensayos reportaron información acerca de la calidad de vida empleando distintas metodologías. Para cada droga evaluada, dos ensayos mostraron mejoría en uno o más índices medidos en comparación con quimioterapia.

La calidad de evidencia fue graduada como alta, concluyendo que los 3 agentes son activos en los pacientes con CPCNP y mutaciones activantes en el EGFR debido a mayor SLP y TRO con mejor espectro de seguridad si bien los resultados de SVG fueron inconsistentes entre los ensayos.

ITKEGFR VS ITK EGFR

En la búsqueda realizada se encontraron dos artículos que comparan ITK EGFR entre sí y una revisión sistemática para esta comparación.

Un ensayo de fase 3 abierto y de centro único 26 comparó Erlotinib 150 mg día (N=128) y Gefitinib 250 mg día(N=128) hasta progresión o toxicidad inaceptable. Este ensayo permitió el ingreso de pacientes con ECOG hasta 2 y enfermedad en SNC controlada. La SLP fue el objetivo primario. La SVG, TRO y seguridad fueron objetivos secundarios. El riesgo de progresión no fue diferente entre ambas ramas (HR: 0,81 IC 95% 0,62–1,05, p=0,108) con una mediana de 13 meses para Erlotinib y

²⁵Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Jain P, Green JA. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 25;(5):CD010383. doi: 10.1002/14651858.CD010383.pub2.

²⁶Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, Wang Z, Xu CR, Su J, Wang BC, Jiang BY, Bai XY, Zhong WZ, Yang XN, Wu YL. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. Br J Cancer. 2017 Feb 28; 116(5):568-574. doi: 10.1038/bjc.2016.456. Epub 2017 Jan 19.

10, 4 para Gefitinib. La mediana de SVG fue de 22, 9 meses para Erlotinib y 20, 1 meses para Gefitinib (HR: 0, 84; IC95% 0, 63-1, 13, p=0, 25). No hubo diferencias significativas en cuanto a seguridad.

El ensayo de fase 2B, abierto, multicéntrico y aleatorizado LUX- lung 7 publicado en el año 2017²⁷, comparó Afatinib 40 mg día (N=160) con Gefitinib 250 mg día (N=159). Los participantes fueron estratificados según subtipo de mutación EGFR y metástasis en SNC. La mediana de SVG fue de 27, 9 meses para Afatinib y 24, 5 meses para el comparador sin diferencia estadísticamente significativa (HR: 0, 86, IC95% 0, 66-1, 12, p=0, 2580). Un 72, 6% del grupo Afatinib y 76, 8% del grupo Gefitinib empleó al menos una línea terapéutica subsiguiente. La actualización de los datos de SLP (mediana 11 meses vs 10, 9; HR: 0, 74, IC95% 0, 57-0, 95, p=0.017) con mayor seguimiento fueron estadísticamente superiores con Afatinib sin traducción clínica relevante. El tiempo a la falla al tratamiento y la TRO, tal como fueron descritos en el primer análisis interino reportado en una publicación previa, fueron mejores con Afatinib. La frecuencia de eventos adversos grado 3 fue de 56, 9 % y 53, 5% para Afatinib y Gefitinib respectivamente. Mientras que los relacionados al tratamiento se reportaron en el 31, 3% de la rama Afatinib y 19, 5% de la rama Gefitinib.

Se halló una revisión sistemática que involucró ensayos que compararon a Erlotinib, Gefitinib y Afatinib²⁸. La búsqueda fue hasta diciembre del año 2016. Los autores hallaron 8 ECA y 82 estudios de cohorte con un total de 17.621 pacientes incluidos en el análisis. Ochenta y ocho ensayos que involucraron 16.014 participantes, 3 ensayos con un total de 807 pacientes y 3 ensayos con 1047 pacientes compararon Gefitinib vs Erlotinib, Gefitinib vs Afatinib y Erlotinib vs Afatinib respectivamente. Solamente 29 ensayos incluyeron pacientes con EGFR mutado. Un estudio solo incluyó EGFR salvaje. Los estudios restantes incluyeron a ambos o a EGFR con status desconocido. Catorce ensayos fueron en pacientes sin tratamiento previo mientras que 21 en segunda línea. Veinticinco estudios de 90 fueron clasificados de bajo riesgo de sesgo. Cincuenta y un, 45, 61, 51 y 47 ensayos proporcionaron datos sobre SLP, SVG, TRO, tasa de control de enfermedad y seguridad respectivamente. Los autores concluyeron que Gefitinib y Erlotinib demostraron efectos similares en cuanto a SLP (HR: 1; IC95% 0,95 -1,04 I2= 56%), SVG (HR: 0,99; IC95% 0,93 -1,06 I2= 42%), TRO (RR: 1, 05; IC95% 1 - 1, 11) y tasa de control de enfermedad (RR: 0,98; IC 95% 0,96 -1,01). Estos resultados no variaron según mutación en el EGFR (23 ECA, N=3074), etnia, línea de tratamiento y la presencia de metástasis en SNC. Gefitinib fue asociado a más eventos grado 3-4 debido a disfunción hepática pero con tendencia a menor tasa de reducción de dosis, discontinuación, eventos de grado 3-4, rash y diarrea. En la revisión no hallaron evidencia sólida donde Afatinib tuviera mayor eficacia que Erlotinib o Gefitinib en la primera línea de tratamiento en pacientes con EGFR mutado. La tasa de eventos adversos grado 3-4 de Afatinib fue comparable a Erlotinib pero mayor que Gefitinib.

Un metaanálisis²⁹ evaluó la seguridad de estos 3 ITKEGFR. Los autores realizaron comparaciones indirectas para estimar los riesgos relativos, incluyendo en el análisis 16 ECA con un total de 2535

²⁷Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölblbeck K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017 Feb 1;28 (2):270-277. doi: 10.1093/annonc/mdw611.

²⁸Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, Fu X, Zhang Y, Mao C, Tang J. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2017 Jun 15; 140(12):2805-2819. doi: 10.1002/ijc.30691. Epub 2017 Mar 27.

²⁹Pei Ni Ding, Sarah J. Lord, Val Gebiski, Matthew Links, Victoria Bray, Richard J. Gralla, James Chih-Hsin Yang, Chee Khoon Lee,

pacientes que recibieron ITKEGFR. Dos ensayos investigaron Afatinib, 7 gefitinib y otros 7 Erlotinib. Solamente 8 de estos ensayos seleccionados reclutaron pacientes con EGFR mutado representado un total de 1666 pacientes. Ninguno de los ensayos reportó la duración o recurrencia de los EA y solo 3 describieron el tiempo de monitoreo. El testeó de la heterogeneidad según el tipo de tratamiento no fue realizado debido al número de ensayos disponibles.

Las muertes tóxicas (15 ECA, N=2201) fueron escasas (1, 7%) siendo la causa más frecuente neumonitis sin diferencias entre los 3 ITKEGFR evaluados. En total un 40% experimentó algún EA de grado 3-4 (15 ECA, N=2391). El riesgo de estos fue menor con Gefitinib (29, 1%) que con Erlotinib (54, 1%) o Afatinib (42, 1%). La discontinuación (15 ECA, N=2319) debido a un EA ocurrió en el 7, 7% sin diferencias significativas entre los ITKEGFR. Los motivos que llevaron con más frecuencia a la discontinuación fueron diarrea (53, 3%) y rash (66, 5%). En cuanto a los eventos adversos de interés, el riesgo de rash y diarrea fue mayor con Afatinib (84, 8%-91, 7%) que con Erlotinib (62%-42, 4%) o Gefitinib (62%-44, 4%). La elevación de enzimas hepáticas fue mayor con Gefitinib (61, 7%) que con Erlotinib (17, 8%) o Afatinib (20, 1%).

En el análisis de sensibilidad realizado sobre aquellos con EGFR mutado no hubo diferencias en el riesgo de muertes tóxicas o eventos de grado 3-4 entre los ITK EGFR. Sin embargo hubo un riesgo mayor de discontinuar el tratamiento con Afatinib (8, 3%) que con Erlotinib (2, 9%) y con Gefitinib que con Erlotinib (12, 9% vs 2, 9%).

Valores y preferencias

En el ensayo OPTIMAL³⁰ se emplearon los formularios FACT-L, LCSS y TOI. Los odds ratios calculados fueron a favor de Erlotinib. El tiempo a la mejoría de los síntomas también fue menor con el uso de Erlotinib.

En el ensayo ENSURE³¹ el deterioro de los participantes medido a través del formulario TOI fue de 11, 4 meses para Erlotinib y de 4, 2 meses para quimioterapia (HR: 0,51, IC 95% 0,34 -0,76; p = 0, 0006). El tiempo de deterioro en la calidad de vida fue de 8, 2 meses para Erlotinib y de 2, 8 meses para quimioterapia (HR: 0, 64, IC 95% 0, 44 -0, 93; P = 0, 0168).

El ensayo EURTAC si bien recogió datos para valorar calidad de vida no fueron reportados debido a la baja adherencia en el registro de las escalas.

Risk of Treatment-Related Toxicities from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Meta-analysis of Clinical Trials of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 12, Issue 4, 2017, Pages 633-643, ISSN 1556-0864, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2236>.

³⁰ Chen G, Feng JF, Zhou C, Wu Y-L, Liu XQ, Wang C, et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals Oncology* 2013;24(6):1615-22.

³¹ Wu Y-L, Zhou C, Wu G, Liu X, Zhong Z, Lu S, et al. Quality of life (QOL) analysis from ENSURE, a phase 3, open-label study of first-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in Asian patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive (MUT+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2014;9:S37.

En el ensayo IPASS³², la calidad de vida medida a través de FACT-L y TOI fue favorable para Gefitinib.

La medición de la calidad de vida en el ECA NEJ002³³ no mostró diferencia en la esfera del bienestar mental, sin embargo las escalas de salud física fueron mejores para Gefitinib. La rama que recibió Gefitinib presentó mayor tiempo para el deterioro de síntomas con significancia estadística.

Una publicación de LUX-lung3³⁴ que analizó las diferencias entre ambas ramas con respecto a la calidad de vida, concluyó que comparado con quimioterapia, Afatinib retrasó el tiempo de deterioro para tos, disnea pero sin diferencia para dolor.

Otra publicación del uso de Afatinib del ECA LUX-lung6³⁵ concluyó que aquellos que utilizaron Afatinib presentaron mejoría en el estado global de salud. También fue observado beneficio para el estado funcional global con el uso de Afatinib.

En el ensayo LUX-lung7³⁶ no hubo diferencias en la calidad de vida entre ambas intervenciones.

Uso de recursos

La valoración de Afatinib en este grupo de pacientes por el NICE³⁷ sugiere, que esta droga es una opción razonable en comparación con Erlotinib y Gefitinib, pero que Afatinib no tiene beneficio clínico agregado comparado con estos fármacos y que los efectos adversos de estas 3 intervenciones son similares.

Fue hallado un análisis de costo efectividad de Erlotinib a través de los datos del ensayo EURTAC³⁸ desde la perspectiva de 3 países europeos (Francia, Italia y España) para su voluntad de pago Erlotinib fue costo-efectivo. Otro análisis encontrado³⁹ empleó un modelo de Markov y los datos de los ECA EURTAC y LUX-lung3. Desde el punto de vista del sistema de salud de E.E.U.U, para su voluntad de pago, tanto Erlotinib como Afatinib fueron costo-efectivos.

³²Thongprasert S, Duield E, Saijo N, Wu YL, Yang JC, Chu DT, et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *Journal of Thoracic Oncology* 2011;6(11):1872-80

³³Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *The Oncologist* 2012;17(6):863-70

³⁴O'Byrne KJ, Sequist LV, Schuler M, Yamamoto N, Hirsh V, Mok T, et al. LUX-Lung 3: Symptom and health-related quality of life results from a randomized phase III study in 1st-line advanced NSCLC patients harbouring EGFR mutations. 11th Annual British Thoracic Oncology Group Conference, Dublin Ireland, January 23-25. 2013:511

³⁵Geater SL, Xu C-R, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, et al. Symptom and quality of life improvement in LUX-Lung 6: An open-label phase III study of afatinib versus cisplatin/gemcitabine in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2015;10(6):883-9.

³⁶Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölblbeck K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017 Feb 1;28(2):270-277. doi: 10.1093/annonc/mdw611.

³⁷ Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310>

³⁸ Alain Vergnenegre, Bartomeu Massuti, Filippo de Marinis, Enric Carcereny, Enriqueta Felip, Pascal Do, Jose Miguel Sanchez, Luis Paz-Ares, Christos Chouaid, Rafael Rosell, Economic Analysis of First-Line Treatment with Erlotinib in an EGFR-Mutated Population with Advanced NSCLC, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 11, Issue 6, 2016, Pages 801-807, ISSN 1556-0864, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.02.004>.

³⁹Ting, Jie et al. Cost-Effectiveness and Value of Information of Erlotinib, Afatinib, and Cisplatin-Pemetrexed for First-Line Treatment of Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States. *Value in Health*, Volume 18, Issue 6, 774 - 782

Aceptabilidad

Las guías internacionales NCCN⁴⁰ (categoría 1), ESMO⁴¹ (IA) y la guía de ASCO (recomendación fuerte con calidad de evidencia alta)⁴² recomiendan como primera línea estos 3 ITK EGFR en pacientes con mutaciones sensibilizantes del EGFR sin sugerir beneficio de uno sobre otro.

Osimertinib

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

Eficacia

Osimertinib fue evaluado en un ensayo fase III, doble ciego y aleatorizado (1:1) como tratamiento en la primera línea en aquellos pacientes con CPCNP avanzado, ECOG hasta 1 y presencia de mutaciones DEL19 o L858R en el EGFR⁴³. Su eficacia fue comparada con el tratamiento estándar (Erlotinib o Gefitinib). El ECA reclutó 279 participantes en la rama experimental y 277 en la control (N=94 Erlotinib y N=183 Gefitinib). Afatinib no fue empleado debido a que en ciertos países de los centros participantes no estaba disponible. Aproximadamente un 20% de la cohorte total del estudio tenía metástasis en SNC. Mediante una enmienda se permitió el entrecruzamiento a aquellos pacientes en la rama control que presentaron al momento de la progresión mutación T790M en el EGFR.

El punto final primario, en la fecha de cierre empleada para el análisis (12/06/2017) fue la SLP determinada por los investigadores, siendo esta favorable para el uso de Osimertinib en comparación con los ITKEGFR de primera generación (mediana: 18,9 vs 10,2 meses; HR: 0,46; IC95% 0,37-0,57, p<0,001). La SVG estaba inmadura al momento del cierre y no cumplió con el umbral para ser estadísticamente significativa (HR: 0,63; IC 95% 0,45-0,88, p=0,007).

Los pacientes fueron estratificados según subtipo de mutación (DEL19-L858R) y región geográfica. Todos los subgrupos analizados mostraron beneficio para la intervención experimental para la SLP inclusive aquellos con lesiones en SNC (N=116, HR:0,47; IC95% 0,30-0,54), sin embargo no se empleó testeo formal por lo que el valor p es solamente nominal.

Seguridad

Los eventos adversos más frecuentes con Osimertinib fueron: rash /acné (58%), diarrea (58%) y piel seca (36%). Los cambios en el intervalo QT fueron reportados con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Osimertinib (N=29 vs N=13), la mayoría de estos fueron de grado 1 o 2 (N=11

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>

⁴² Nasser Hanna, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, Paul J. Hesketh, Ishmael Jaiyesimi, Natasha B. Leighl, Gregory J. Riely, Joan H. Schiller, Bryan J. Schneider, Thomas J. Smith, Joan Tashbar, William A. Biermann, and Gregory Masters. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:30, 3484-3515

⁴³ Soria J.C y col. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:113-125 DOI: 10.1056/NEJMoa1713137

;N=12 vs N=7;N=3 respectivamente). No se registraron eventos fatales. En cuanto a la presencia de enfermedad pulmonar intersticial fue reportada en 11 pacientes en la rama experimental y en 6 en la rama control sin registrarse eventos fatales.

Los eventos adversos mayores o igual a grado 3 fueron más frecuentes en la rama control así como también los eventos adversos serios. No hubo muertes relacionadas a Osimertinib mientras que una muerte fue relacionada a Erlotinib debida a diarrea.

Tabla Resumen de hallazgos 2

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP avanzado y presencia de EGFR DEL19 o L858R, Osimertinib versus Erlotinib, Gefitinib o Afatinib son efectivos y seguros como terapia de primera línea?

Bibliografía: FLAURA (Soria J.C y col 2018)

Nº de estudios	Calidad de evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Osimertinib	Erlotinib	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)			
SVG (seguimiento: mediana Osimertinib 15- Control 9, 7 meses)^a													
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	58/279 (20.8%)	83/276 (30.1%)	HR 0.63 (0.45 a 0.88)	99 menos por 1.000 (de 152 menos a 31 menos)	⊕⊕⊕	MODERADO	CRÍTICO
SLP (seguimiento: Osimertinib 15- Control 9, 7 meses)													
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	136/279 (48.7%)	206/277 (74.4%)	HR 0.46 (0.37 a 0.57)	278 menos por 1.000 (de 348 menos a 204 menos)	⊕⊕⊕⊕	ALTA	IMPORTANTE
EA ≥G3^b													
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	95/279 (34.1%)	125/277 (44.8%)	RR 0.76 (0.62 a 0.94)	107 menos por 1.000 (de 170 menos a 27 menos)	⊕⊕⊕⊕	ALTA	IMPORTANTE
EA serios													
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	60/279 (21.5%)	70/277 (25.3%)	RR 0.85 (0.63 a 1.15)	38 menos por 1.000 (de 94 menos a 38 más)	⊕⊕⊕⊕	ALTA	IMPORTANTE

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

Explicaciones

a. Datos inmaduros (25%) – No cumple criterios para significancia estadística.

b. No se reportaron eventos fatales relacionados a Osimertinib- Un evento G5 (diarrea) relacionado a rama control.

Valores y preferencias

La evaluación de la calidad de vida de este ensayo fue presentada a modo de resumen en abril del año 2018. Los investigadores emplearon los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-LC13). La adherencia fue mayor al 60% en ambos brazos en todos los puntos del tratamiento. No hubo diferencias significativas entre ambas intervenciones⁴⁴, de todas formas, este análisis fue exploratorio.

Uso de recursos

La agencia canadiense (PERC)⁴⁵ recomienda el reintegro de Osimertinib solamente si se mejora la costo efectividad (debida al precio de la droga).

En la revisión sistemática realizada se halló una evaluación de costo efectividad desde la perspectiva del sistema de salud de Brasil y de E.E.U.U⁴⁶. Los autores concluyen que el incremento de QALY para Osimertinib fue de 0,594 comparado con los ITKEGFR de primera y segunda generación, y que la tecnología evaluada, al costo actual, empleando el umbral de la OMS no cumple criterio de costo efectividad en ninguno de los países tenidos en cuenta en el modelo.

Aceptabilidad

Las guías ESMO⁴⁷ y NCCN recomiendan el uso de Osimertinib con categoría IA y 1 respectivamente.

Mutaciones del EGFR distintas a DEL19/L858R

Ante la presencia de mutaciones del EGFR poco comunes (distintas a DEL19 y L858R) la evidencia en cuanto a efectividad de los ITK EGFR es limitada dado su baja frecuencia de presentación siendo no incluidas en la mayoría de los estudios. Yang J.C.⁴⁸ y colaboradores hicieron un análisis posthoc de 3 estudios de Afatinib con pacientes que tienen mutaciones del EGFR distintas a DEL19 y L858R donde sólo un 12% (n= 75) tenían estas mutaciones. Dado el bajo número de pacientes solo realizan una descripción de su evolución. También hay un análisis posthoc del estudio NEJ002⁴⁹ que evalúa distintos factores pronósticos y describe que la sobrevida fue significativamente más corta en pa-

⁴⁴ Leighl, N. et al. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus standard of care (SoC) epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 13, Issue 4, S81 - S82

⁴⁵ Disponible en : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10137OsimertinibNSCLC_FnRec_2019-01-02_ChairApproved_Post_04Jan2019_final.pdf

⁴⁶ Aguiar PN, Haaland B, Park W, San Tan P, del Giglio A, de Lima Lopes G. Cost-effectiveness of Osimertinib in the First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1080-1084. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1395

⁴⁷ Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

⁴⁸ Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, Yamamoto N, Yu CJ, Ou SH, Zhou C, Massey D, Zazulina V, Wu YL. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):830-8. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00026-1. Epub 2015 Jun 4.

⁴⁹ Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. *J Thorac Oncol.* 2014;9(2):189-94.

cientes con mutaciones poco comunes comparada con aquellos que presentan mutaciones comunes en el brazo Gefitinib, y que en la rama quimioterapia la sobrevida entre ambos subgrupos fue similar. Por lo tanto no se pueden sacar conclusiones para realizar alguna recomendación en este grupo de pacientes debido a la poca representatividad de los mismos y la escasa y baja calidad de evidencia. De todas formas estos agentes no tienen la misma actividad ni eficacia sobre mutaciones diferentes de DEL19 o L858R en comparación con estas.

RECOMENDACIÓN PRIMERA LÍNEA ERLOTINIB-GEFITINIB-AFATINIB CON PRESENCIA DE DEL19 O L858R EN EL EGFR

Se recomienda el uso de Erlotinib, Afatinib o Gefitinib en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-2). No hay evidencia que avale el mayor beneficio de una tecnología sobre otra.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta

Mutaciones del EGFR distintas a DEL19/L858R

Ante la presencia de mutaciones del EGFR poco comunes (distintas a DEL19 y L858R), la evidencia en cuanto a efectividad de los ITK EGFR es limitada. Dado su baja frecuencia de presentación no fueron incluidas en la mayoría de los estudios. Por lo tanto no se pueden sacar conclusiones para realizar alguna recomendación en este grupo de pacientes debido a la poca representatividad de los mismos y la escasa y baja calidad de evidencia.

RECOMENDACIÓN PRIMERA LÍNEA OSIMERTINIB CON PRESENCIA DE DEL19 O L858R EN EL EGFR

Se recomienda el uso de Osimertinib en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) con presencia de DEL19 o L858R en el EGFR sin tratamiento previo.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Si bien no hay datos publicados de SVG el tamaño del efecto sobre la SLP y la mayor seguridad es clínicamente significativo. Probablemente debido al entrecruzamiento permitido la SVG se vea afectada al momento de análisis.

Calidad de evidencia:

- Alta para SLP. No hay datos publicados de SVG

2) Tratamiento de primera línea en pacientes sin mutaciones en el EGFR

RECOMENDACIÓN ERLOTINIB-GEFTINIB-AFATINIB SIN MUTACIONES ACTIVANTES EN EL EGFR

No se recomienda el uso de ITKEGFR en pacientes sin mutaciones activantes en el EGFR. En los ECA evaluados el uso de quimioterapia demostró beneficio en comparación con el uso de ITKEGFR en esta población.

Fuerza de recomendación: Fuerte (en contra)

Calidad de evidencia: Alta

3) Pacientes con mutaciones activantes del EGFR progresados a Erlotinib, Gefitinib o Afatinib y presencia de mutación T790M

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 3)

Fase II

Eficacia

Dos ensayos de fase II, de una sola rama, abiertos y multicéntricos evaluaron la eficacia de Osimertinib en pacientes con CPCNP metastásico progresados a ITKEGFR y con presencia de mutación T790M. En ambos el punto final primario fue la TRO evaluado por comité revisor independiente y ciego. Ambos ensayos permitieron el enrolamiento de pacientes con metástasis en sistema nervioso central (SNC) controladas así como ECOG hasta 1.

En uno de ellos, éstos pacientes fueron un subgrupo dentro la cohorte total del ensayo⁵⁰. Dentro de las características de los 201 participantes, la mediana de edad fue de 62 años, un 66% fueron mujeres y un 58% de origen asiático. el 30% había estado expuesto solamente a una línea previa mientras que un 70 % había recibido más de una línea terapéutica. La población con metástasis en SNC fue el 37%.

En el otro ensayo de fase II⁵¹ todos los pacientes reclutados (N=210) tenían T790M. La mediana de edad fue de 64 años y un 70 % fueron mujeres. Un 32% habían recibido una línea y 68% más de una línea sistémica. El 4.1% de los participantes presentaban metástasis en SNC.

Con fecha de cierre para análisis en Noviembre del año 2015 se publicaron los resultados de eficacia para ambos ensayos. En el AURA extensión, 201 pacientes recibieron tratamiento con una mediana de duración de 13, 2 meses. En los 198 evaluables, la TRO fue de 62%(IC95% 54%-68%) y lata-

⁵⁰ James Chih-Hsin Yang, Myung-Ju Ahn, Dong-Wan Kim, Suresh S. Ramalingam, Lecia V. Sequist, Wu-Chou Su, Sang-We Kim, Joo-Hang Kim, David Planchard, Enriqueta Felip, Fiona Blackhall, Daniel Haggstrom, Kiyotaka Yoh, Silvia Novello, Kathryn Gold, Tomonori Hirashima, Chia-Chi Lin, Helen Mann, Mireille Cantarini, SerbanGhiorghiu, and Pasi A. Jänne. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:12, 1288-1296

⁵¹ Glenwood Goss, Chun-Ming Tsai, Frances A Shepherd, Lyudmila Bazhenova, Jong Seok Lee, Gee-Chen Chang, Lucio Crino, Miyako Satouchi, Quincy Chu, Toyoaki Hida, Ji-Youn Han, Oscar Juan, Frank Dunphy, Makoto Nishio, Jin-Hyoung Kang, Margarita Majem, Helen Mann, Mireille Cantarini, SerbanGhiorghiu, Tetsuya Mitsudomi, .Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, Volume 17, Issue 12, 2016. Pages 1643-1652. ISSN 1470-2045. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30508-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30508-3).

sa de control de enfermedad fue de 90 % (IC95% 85-94). La mediana de duración de la respuesta fue de 15, 2 meses (IC95% 11, 3-NA) y la mediana de SLP fue de 12, 3 meses (IC95% 9, 5 -13, 8). En el ensayo AURA 2, de los 210 pacientes que iniciaron tratamiento solamente 199 fueron valorados para respuesta. Con una mediana de duración de seguimiento de 13 meses la TRO fue de 70% (IC95% 64 %–77%).

Datos de estos ensayos fueron publicados con fecha de cierre en noviembre del año 2016⁵² donde, con una mediana de exposición al tratamiento de 16, 4 meses, la TRO, a través del análisis conjunto de ambos ensayos, fue de 66 % (IC95% 61-70%). y la mediana de SLP fue de 9, 9 meses (IC95% 9, 5-12, 3). Para la fecha de cierre empleada de mayo del 2018, 66% de los pacientes habían muerto y un 34% habían discontinuado el tratamiento con una mediana de SVG de 26, 8 meses (IC95% 24-29). La tasa de SVG a los 12, 24 y 36 meses en este análisis fue de 80, 55 y 37% respectivamente.

En otra publicación derivada del análisis conjunto de estos ensayos, aquellos⁵³ pacientes con enfermedad basal en SNC determinada por un comité revisor fueron incluidos (N=50 de 128). La TRO fue de 54% (27/50; IC95% 39–68). La respuesta fue observada independientemente de radioterapia holocraneana previa.

En cuanto a la eficacia para SVG, se halló evidencia indirecta a través de una comparación del análisis conjunto de estos dos ensayos de fase II con⁵⁴ los pacientes de la rama control (N=61) del ensayo IMPRESS que tenían biopsia líquida positiva para T790M y recibieron doblete de platino como terapia sistémica. Los autores emplearon el método de pareamiento por puntaje de propensión para ajustar las diferencias entre las características basales. A través de este ajuste se observó un beneficio en el uso de Osimertinib estadísticamente significativo (HR: 0, 412; IC 95% 0, 273–0, 622, p=0, 0001) con una mediana no alcanzada. También en este análisis indirecto se observó beneficio en SLP, TRO y tasa de control de enfermedad. Cuando se seleccionó los que usaron Osimertinib en segunda línea (92/53) hubo ventaja en SVG (HR: 0, 46; IC95% 0, 3-0, 75; p=0, 0025) y en los otros puntos de eficacia evaluados. Esta comparación indirecta fue empleada por la agencia alemana (IQWiG) y NICE para valorar esta indicación de Osimertinib (ver debate).

Seguridad

En un análisis conjunto de ambos ensayos y con una mediana de exposición a la intervención de 8 meses, los eventos adversos más comunes fueron: diarrea (42%) rash(41%), piel seca (31%) y paroniquia (25%). Las alteraciones bioquímicas más frecuentes fueron: linfopenia (63%), trombocitopenia(54%), anemia (44%), neutropenia (33%) e hiponatremia (26%). En cuanto a la severidad, la neu-

⁵²Ahn MJ, Tsai CM², Shepherd FA, Bazhenova L, Sequist LV, Hida T, Yang JCH¹, Ramalingam SS, Mitsudomi T, Jänne PA, Mann H, Cantarini M, Goss G. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-Term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer*. 2018 Dec 4. doi: 10.1002/cncr.31891. [Epub ahead of print]

⁵³Goss, C -M Tsai, F A Shepherd, M -J Ahn, L Bazhenova, L Crinò, F de Marinis, E Felip, A Morabito, R Hodge, M Cantarini, M Johnson, T Mitsudomi, P A Jänne, J C -H Yang; CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue 3, 1 March 2018, Pages 687–693, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx820>

⁵⁴Mann H, Andersohn F², Bodnar C, Mitsudomi T, Mok TSK, Yang JC¹, Hoyle C. Adjusted Indirect Comparison Using Propensity Score Matching of Osimertinib to Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients with EGFRm T790M NSCLC Who Have Progressed after EGFR-TKI. *Clin Drug Investig*. 2018 Apr;38(4):319-331. doi: 10.1007/s40261-017-0611-3.

tropenia grado 3 ocurrió en el 3,4% de los pacientes y los eventos adversos de grado 3-4 fueron registrados en un 28%. Dentro de éstos últimos se encontraron: tromboembolismo pulmonar (2, 4%) y neumonía (2,2%). Los eventos adversos fatales fueron 4 consistentes con neumonitis, 4 con neumonía y 2 accidentes cerebrovascular.

En cuanto a eventos adversos de interés, un 3,3 % de los pacientes presentó neumonitis (grado 1-2, 4%; grado 3-4 1,5% y fatalo, 5%) su aparición no fue predecible (mediana 54, rango 14-240). Fueron reportados también eventos de cardiomiopatía en un 1,4% con una frecuencia de 0,2 % para grado 5.

La prolongación del Qt corregido fue el evento que con mayor frecuencia llevo a la reducción de dosis (2, 2%) seguido de la neutropenia (1, 9%). La discontinuación ocurrió en un 6%, siendo el motivo más frecuente neumonitis y accidente cerebrovascular.

Fase III

Eficacia

El ensayo abierto, aleatorizado 2:1 y multicéntrico AURA 3⁵⁵ incluyó 419 pacientes con CPCNP metastásico progresados a ITKEGFR y T790M positivo, y comparó Osimertinib 80 mg día con platino asociado a pemetrexed cada 21 días hasta por 6 ciclos seguido de mantenimiento con pemetrexed en caso de ausencia de progresión de enfermedad.

La edad mediana de la cohorte fue de 62 años, un 65% fueron mujeres y asiáticos. Un 35 % presentaban metástasis en SNC.

La eficacia valorada con la fecha de cierre en abril de 2016 y con una mediana de seguimiento de 8,3 meses mostró un beneficio de Osimertinib sobre quimioterapia para SLP (mediana 10,1 meses vs. 4,4 meses; HR ajustado por etnia 0,30; IC95% 0,23 - 0,41; p<0,001). La valoración por parte del comité independiente fue consistente. La disminución en el riesgo de progresión fue a favor de Osimertinib en todos los subgrupos definidos. En el subgrupo estratificado en la aleatorización como no asiático fue de 0,48 (IC95% 0,32 - 0,75). La TRO fue de mejor para el grupo que empleó Osimertinib (71%; IC95% CI65-76) en comparación con quimioterapia (31%; IC95% 24 t-40) (odds ratio: 5,39; IC95% 3,47-8,48; P<0,001).

Al momento de la publicación un 60% del grupo control se cruzó al brazo experimental. No fueron reportados resultados de SVG.

⁵⁵Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6

Los datos del subgrupo preplanificado con presencia de metástasis en SNC fueron publicados⁵⁶ con fecha de cierre en abril del 2016. Esto involucro 116 pacientes de los cuales 46 tenían enfermedad medible. La TRO fue de 40% en la rama experimental vs 17% en la rama quimioterapia (odds ratio: 3, 24; IC95% 1, 33 -8, 81; p =0, 014). La TRO de aquellos con enfermedad medible fue de 70% (21/ 30; IC 95% 51% -85%) del grupo que recibió Osimertinib y de 31% (5/16; IC95% 11% -59%) de la rama quimioterapia (odds ratio:5, 13; IC95% 1, 44 -20, 64; p =0, 015).

Seguridad

Los eventos adversos de grado 3-4 fueron menos frecuentes en la rama Osimertinib (23 % vs 47 %).

En el grupo Osimertinib los eventos adversos más frecuentes fueron: diarrea (41%), rash (34%), piel seca (23%) y paroniquia (22%). Enfermedad pulmonar intersticial fue reportado en 10 pacientes (grado 1-2 9, fatal 1) vs en 1 paciente (grado 3) en la rama control. La prolongación del Qt se presentó en un 4% (grado 3, 1) vs en un solo participante de la rama platino pemetrexed. Osimertinib fue asociado a menor tasa de eventos adversos que llevaron a la discontinuación. En cuanto los eventos adversos fatales, 4 se presentaron en el brazo Osimertinib (2 falla respiratoria, 1 neumonía y 1 accidente cerebrovascular) y uno, debido a shock hipovolémico, en el grupo que utilizó quimioterapia.

Tabla Resumen de hallazgos 3

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP avanzado y presencia de EGFR DEL19 o L858R que progresaron a Erlotinib, Gefitinib o Afatinib debido a la mutación adquirida EGFR T790M, Osimertinib versus quimioterapia es efectivo y seguro como terapia subsiguiente?

Bibliografía:

-SVG: AURA 2-AURA 2 extensión vs IMPRESS

-SLP: AURA 3

⁵⁶Yi-Long Wu, Myung-Ju Ahn, Marina Chiara Garassino, Ji-Youn Han, Nobuyuki Katakami, Hye Ryun Kim, Rachel Hodge, Paramjit Kaur, Andrew P. Brown, Dana Ghorghiu, Vassiliki A. Papadimitrakopoulou, and Tony S.K. Mok. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:26, 2702-2709

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Osimertinib	platino pemetrexed	Relativo (IC95% CI)	Absoluto (IC95%)		

Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 8.3 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	140/279 (50.2%)	110/140 (78.6%)	HR 0.30 (0.23 a 0.41)	416 menos por 1.000 (de 487 menos a 317 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	--	--------------	------------

EA grado3-4 (seguimiento: mediana 8.3 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	63/279 (22.6%)	64/136 (47.1%)	RR 0.48 (0.36 a 0.63)	245 menos por 1.000 (de 301 menos a 174 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	--	--------------	------------

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE: No estimable

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Osimertinib	platino pemetrexed	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		

Sobrevida global (utiliza fecha de cierre eficacia: Nov 2016)

1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno	92 participantes ^b	53 participantes ^b	HR 0.46 (0.30 a 0.75) [muerte]	NE	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------------	-------------	------------------------	-------------	---------	-------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	----	--------------	---------

Explicaciones

- a. Comparación indirecta de dos ensayos de fase 2 no controlados con una rama control de un ensayo de fase 3.
b. No se dispone del número de eventos.

Valores y preferencias

En el ECA AURA 3⁵⁷ los resultados reportados por pacientes empleando un modelo mixto de medidas repetidas, fueron mejores en la rama Osimertinib que en la rama quimioterapia, dentro de los 5 síntomas seleccionados hasta los 6 meses desde la aleatorización.

Uso de recursos

Según la valoración de NICE publicada⁵⁸, Osimertinib está recomendado como una opción dentro de programa "Cancer Drugs Fund" para el tratamiento de CPCNP EGFR T790M progresados a

⁵⁷Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. N Engl J Med. 2017 Feb 16; 376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 16; 376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6

⁵⁸ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta416>

ITKEGR. Esta valoración tuvo en cuenta solamente los datos de los dos ensayos, no aleatorizados, de una sola rama de fase II con una valoración de costo utilidad empleando una comparación indirecta con el ensayo IMPRESS. EL comité concluyó que Osimertinib provee para esta población un beneficio en SLP y TRO pero que la mejora en SVG no puede ser valorada debido a lo inmaduro de la evidencia. Debido al bajo número de participantes en el ensayo usado como rama control (ensayo IMPRESS) pequeños cambios pueden genera un gran efecto en los resultados de SVG por lo que la evidencia es inmadura para estimar una ventaja robusta en este objetivo.

La agencia alemana (IQWiG)⁵⁹ valoró Osimertinib utilizando los ensayos de fase II descriptos y la comparación indirecta. La publicación concluye que el beneficio agregado basado en comparaciones indirecta solo es posible en presencia de un efecto grande y que el efecto estimado basado en los datos disponibles no alcanzo esa magnitud para determinar beneficio o perjuicio de Osimertinib. Comentan que a pesar de los distintos modelos empleados utilizando los datos aportados por la compañía farmacéutica para SVG, en ninguno de los casos hay una magnitud que no pueda ser explicada por errores sistemáticos.

Ambas agencias emiten sendas publicaciones previas a la publicación del AURA₃.

Un estudio de costo efectividad evaluó⁶⁰ Osimertinib en éstos pacientes desde la perspectiva de pagador del sistema de salud de EEUU y China. Los autores emplearon un modelo de Markov con un horizonte de 10 años y los datos de eficacia fueron obtenidos del AURA 2 y AURA extensión. El ICER calculado desde esta perspectiva excedió la voluntad de pago por lo que no se consideró a Osimertinib costo efectivo para esta indicación.

Un estudio de costo utilidad desde el punto de vista del sistema de salud de Reino Unido⁶¹ con un horizonte de 15 años, fue encontrado. Esta valoración fue la empleada por el NICE. Los datos de eficacia y seguridad fueron obtenidos de los dos ensayos no comparativos de fase II ya descriptos así como también de la rama control del ensayo IMPRESS. Este estudio tiene la limitación de la incertidumbre de la evidencia para SVG. Para la voluntad de pago del Reino Unido, Osimertinib podría ser considerado como costo efectivo.

Aceptabilidad

La guía NCCN (categoría 1A), la guía de ESMO (IA) y la de ASCO (calidad de evidencia alta con recomendación fuerte) recomiendan Osimertinib en estos casos^{62, 63, 64}

⁵⁹Informed Health Online [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Osimertinib (Tagrisso) for the treatment of advanced lung cancer with a T790M mutation: Overview. 2016 Jun 15 [Updated 2018 Oct 31]. Disponible en :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK373097/>

⁶⁰Wu B, Gu X, Zhang Q. Cost-Effectiveness of Osimertinib for EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer after Progression following First-Line EGFR TKI Therapy. *J Thorac Oncol.* 2018 Feb;13(2):184-193. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.012. Epub 2017 Oct 31.

⁶¹Evelina Bertranou, Carolyn Bodnar, Viktor Dansk, Alastair Greystoke, Samuel Large & Matthew Dyer (2018) Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer, *Journal of Medical Economics*, 21:2, 113-121, DOI: 10.1080/13696998.2017.1377718

⁶²Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

⁶³Disponible en : <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

⁶⁴Nasser Hanna, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, Paul J. Hesketh, Ishmael Jaiyesimi, Natasha B. Leighl, Gregory J. Riely, Joan H. Schiller, Bryan J. Schneider, Thomas J. Smith, Joan Tashbar, William A.

RECOMENDACIÓN OSIMERTINIB EN PRESENCIA EGFR T790M

Se recomienda el uso de Osimertinib en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) con presencia de T790M en el EGFR progresados a ITKEGFR.

Fuerza de recomendación: Fuerte

El tamaño del efecto sobre la SLP y la mayor seguridad es clínicamente significativo.

Calidad de evidencia:

-Alta para SLP

-Moderada para SVG: la evidencia proviene de una comparación indirecta. En el ECA de fase III los datos de SVG estaban inmaduros al momento del análisis y es probable que se vean afectados por el entrecruzamiento permitido.

INHIBIDORES DE ALK (ITKALK)

Alrededor del 5% de los cánceres de pulmón no microcítico presentan un reordenamiento en un gen llamado ALK (quinasa de linfoma anaplásico). Esta alteración se observa con más frecuencia en pacientes no tabaquistas o tabaquistas leves y que tienen el subtipo adenocarcinoma de cáncer de pulmón no microcítico. El rearrreglo del gen ALK produce una proteína anormal que estimula el crecimiento celular.

Ceritinib

La tecnología

Ceritinib es un inhibidor competitivo de ALK, de segunda generación, más potente que Crizotinib. Actúa bloqueando la acción de ALK la cual envía señales que estimulan la proliferación celular. Ceritinib es altamente selectivo para ALK, a diferencia de Crizotinib, Ceritinib no inhibe la actividad de MET. La dosis empleada es de 750 mg día en ayunas.

1) Tratamiento de primera línea

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 4)

Eficacia

ASCEND- 4⁶⁵ es un ECA, abierto y multicéntrico que comparó Ceritinib 750 mg día en ayunas (N=189) con cisplatino 75 mg m² o carboplatino AUC 5 /6 asociado a pemetrexed 500 mg m² por 4 ciclos seguido de mantenimiento (N=187) en pacientes con CPCNP metastásico rearrreglo ALK posi-

Biermann, and Gregory Masters. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:30, 3484-3515

⁶⁵Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G Jr. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):917-929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X. Epub 2017 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):908.

tivo sin tratamiento previo y ECOG hasta 2. Solamente un 73% (N=175) de los participantes asignados a quimioterapia iniciaron el tratamiento.

El objetivo primario fue la SLP. Los objetivos secundarios incluyeron SVG, SLP determinada por investigadores, TRO, duración de respuesta, tasa de control de enfermedad, tiempo a la respuesta, TRO intracraneal, tasa de control intracraneal y su duración, calidad de vida y seguridad. Aquellos pacientes con metástasis en SNC no controladas fueron excluidos. La presencia de lesiones en SNC fue un factor de estratificación (N=121). Se permitió el entrecruzamiento de quimioterapia hacia Ceritinib.

Al momento del análisis planificado (junio 2016) la mediana de SLP para el uso de Ceritinib fue de 16 vs 8, 1 meses para el grupo control con una reducción en el riesgo de progresión del 45% (HR: 0,55; IC 95% 0, 42-0, 73; $p < 0, 00001$). El beneficio se observó en todos los subgrupos excepto en aquellos con presencia de lesiones en SNC (N=121, estratificado al momento de la aleatorización) donde la diferencia no fue estadísticamente significativa; con una mediana de 10, 7 meses en el grupo Ceritinib y de 6, 7 meses en la rama quimioterapia (HR: 0,70; IC95% 0, 44-1,12). La tasa de respuesta intracraneal fue de 46, 3% (25/54) con Ceritinib y de 21, 1% (11/52) con quimioterapia.

Los datos de SVG no estaban maduros. La mediana no fue alcanzada en la rama Ceritinib y fue de 26, 2 meses en la rama quimioterapia. Al momento del cierre un 75% (N=105) de los pacientes pertenecientes al brazo que recibió quimioterapia utilizó posteriormente un inhibidor ALK, de éstos 80 pacientes recibieron Ceritinib.

Seguridad

La mediana de exposición al tratamiento fue de 66, 4 semanas para Ceritinib y de 26, 9 semanas para quimioterapia. La intensidad de dosis fue de 78, 4% para Ceritinib y más de 90% en quimioterapia. Aquellos eventos adversos más frecuentes con Ceritinib fueron: diarrea (85%), náuseas (69%) y vómitos (66%) y elevación de transaminasas hepáticas (60%).

Un 80 % debido a un evento adverso en la rama Ceritinib requirió ajuste o interrupción de dosis. Estas modificaciones se debieron principalmente a toxicidad gastrointestinal (28%) y anomalías en las pruebas de función hepática. En comparación, los eventos adversos que generaron ajuste o interrupción del tratamiento sucedieron en un 45% del brazo quimioterapia.

Los eventos adversos de grado 3-4 fueron registrados en el 65% y 40% de las ramas Ceritinib y quimioterapia respectivamente. Los más frecuentes con Ceritinib fueron la elevación de transaminasas hepáticas (30%-16%). No se reportaron casos de prolongación en el Qt ni de pancreatitis. No se registraron muertes vinculadas al tratamiento.

Tabla Resumen de hallazgos 4

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP y rearreglo ALK sin tratamiento previo, Ceritinib versus quimioterapia es efectivo y seguro?

Bibliografía: ASCEND-4

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ceritinib	Carboplatino+pemetrexed	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 19.7 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	48/189 (25.4%)	59/175 (33.7%)	HR 0.73 (0.50 a 1.08)	78 menos por 1.000 (de 151 menos a 21 más)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 19.7 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/189 ^b	-/175 ^b	HR 0.55 (0.42 a 0.73)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA grado 3-4 (seguimiento: mediana 19.7 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	148/189 (78.3%)	108/175 (61.7%)	RR 1.27 (1.10 a 1.46)	167 más por 1.000 (de 62 más a 284 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo ; NE:No estimable

Explicaciones

- a. Datos inmaduros (42%).El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.
- b. No se dispone del número de eventos.

Valores y preferencias

Los cuestionarios que se utilizaron fueron: LCSS, QLQ-C30, QLQ-LC13 y EQ-5D. La adherencia fue alrededor del 80%. Ceritinib prolongó el tiempo al deterioro de los síntomas relacionados a cáncer de pulmón (dolor, tos, dificultad respiratoria) en comparación con quimioterapia.

En el instrumento QLQ-C30, 4 de 5 dominios de desempeños funcionales y 6 de 9 escalas de síntomas mejoraron con Ceritinib en comparación con quimioterapia, sin embargo dos escalas relacionadas a diarrea y vómitos fueron peores con Ceritinib.

Uso de recursos

NICE⁶⁶ recomienda Ceritinib como una opción en aquellos pacientes con CPCNP metastásico rearreglo ALK positivo y sin tratamiento previo solo si la compañía provee un descuento confidencial. La evaluación concluye que no es posible demostrar, a la fecha, cuanto es la ventaja de Ceritinib en cuanto a SVG aunque si es claro el beneficio de este en SLP cuando se lo compara con quimioterapia. El comité concluye que la SVG puede estar sesgada debido a la posibilidad de continuación de Ceritinib que tuvieron los pacientes en el ECA ASCEND-4 a pesar de la progresión de la enfermedad así como también la opción de entrecruzamiento de la rama control.

⁶⁶ Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta500/resources/ceritinib-for-untreated-alkpositive-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606712823493>

La compañía realiza 2 comparaciones indirectas con Crizotinib usando los resultados de los ensayos ASCEND-4. La primera comparación fue con el ECA PROFILE-1014, que evaluó Crizotinib vs quimioterapia, y la segunda uso los resultados del ECA ALEX, que comparó Alectinib y Crizotinib. Si bien ambos modelos demostraron que Ceritinib extendió la SLP vs Crizotinib con significancia estadística, el comité creyó que los resultados de estas comparaciones estaban sujetos a alto riesgo de sesgo debido a que no hubo comparador común en ambos ECAs seleccionados. Por lo tanto el método les pareció inapropiado. La costo efectividad estimada más plausible para Ceritinib en comparación con Crizotinib fue cercana a lo que la Agencia considera aceptable.

Aceptabilidad

La guía NCCN⁶⁷ recomienda Ceritinib con categoría 1. La guía ESMO⁶⁸ lo recomienda con categoría IB y en caso de metástasis IVB. La guía ASCO⁶⁹ no contempla esta medicación.

RECOMENDACIÓN CERITINIB PRIMERA LÍNEA

Se recomienda el uso de un ITKALK en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-2) con presencia de translocación ALK sin tratamiento previo.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Los inhibidores de preferencia son Alectinib y Ceritinib debido a ensayos de fase III donde el tamaño del efecto sobre la SLP es clínicamente significativo sin deterioro significativo en la seguridad y/o calidad de vida. Crizotinib continúa siendo una alternativa posible.

Comentario de expertos:

-Si bien es claro el uso de inhibidores ALK en este escenario, es incierto si es mejor utilizar los inhibidores de 2da generación o 3era generación en primera línea, a excepción de la presencia de metástasis en SNC, o emplearlos al momento de la progresión. Nueva evidencia podría aclarar esta situación.

Calidad de evidencia:

-Alta para SLP

-Moderada para SVG: los datos de los ensayos que involucran a alectinib y Ceritinib estaban inmaduros al momento de las publicaciones y probablemente se verán influenciados por la terapia indicada a la progresión y/o entrecruzamiento.

2) Pacientes con CPCNP progresados o intolerantes a Crizotinib

⁶⁷ Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

⁶⁸ Disponible en : <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

⁶⁹ Nasser Hanna, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, Paul J. Hesketh, Ishmael Jaiyesimi, Natasha B. Leighl, Gregory J. Riely, Joan H. Schiller, Bryan J. Schneider, Thomas J. Smith, Joan Tashbar, William A. Biermann, and Gregory Masters. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:30, 3484-3515

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 5)

Eficacia

La aprobación de Ceritinib se basó en un estudio fase I⁷⁰, en el cual se administró Ceritinib en dosis de 50 a 750 mg una vez por día en pacientes con cáncer avanzado ALK+ (N=255). Se evaluó seguridad, propiedades farmacocinéticas y actividad antitumoral. Los resultados de los 246 pacientes con CPCNP avanzado tratados con la dosis de Ceritinib de 750 mg día, con una mediana de seguimiento de 11 meses, demostraron una TRO de 72, 3% en los pacientes no expuestos previamente a un inhibidor ALK (N=83) y de 56, 4% en los pretratados (N=163), con una mediana de SLP de 18, 4 meses y 6, 9 meses respectivamente.

En la búsqueda actualizada se halló el ECA ASCEND-5⁷² abierto, multicéntrico y de fase III, que evaluó la eficacia y seguridad de Ceritinib 750 mg día, en pacientes con CPCNP metastásico rearrreglo ALK positivo progresados o intolerantes a Crizotinib en comparación con quimioterapia monodroga cada 21 días (pemetrexed 500 mg/m² o docetaxel 75 mg/m²) a elección del investigador. Ambos tratamientos fueron continuados hasta progresión o toxicidad inaceptable. El objetivo primario fue la SLP determinada por un comité revisor independiente. Dentro de los objetivos secundarios se encontraban la SVG, TRO, seguridad y calidad de vida. Dentro del protocolo se permitió el entrecruzamiento y continuar con Ceritinib a pesar de la progresión de la enfermedad si el investigador creía que había un beneficio clínico.

Los 231 pacientes reclutados fueron aleatorizados 1:1. Dentro de las características basales, un 82 % había recibido Crizotinib como tratamiento previo más reciente y un 88% había realizado una línea de quimioterapia previa. Ciento treinta y cuatro pacientes presentaban metástasis en SNC al ingreso, de estos 36% de cada rama habían recibido radioterapia holocraneana.

La mediana de seguimiento para este análisis fue de 16, 4 meses (fecha de cierre enero 2016). La ventaja de Ceritinib en cuanto SLP fue estadísticamente significativa vs quimioterapia con una mediana de 5, 4 y 1, 6 meses respectivamente (HR: 0,49; IC95% 0, 36-0, 67; p<0,001). Este beneficio fue observado en todos los subgrupos evaluados (edad, género, etnia, exposición tabáquica, ECOG, enfermedad en SNC, respuesta previa a Crizotinib y carga tumoral).

No hubo diferencias para la SVG entre ambas intervenciones, sin embargo los datos para este objetivo estaban inmaduros al momento del análisis con una mediana de 18 meses para Ceritinib y de 20 meses para quimioterapia (HR: 1; IC95% 0,67-1,49).

⁷⁰Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely GJ, Solomon BJ, Wolf J, Thomas M, Schuler M, Liu G, Santoro A, Lau YY, Goldwasser M, Boral AL, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1311107.

⁷¹Kim DW, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):452-463.

⁷²Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, Novello S, Bearz A, Gautschi O, Mok T, Nishio M, Scagliotti G, Spigel DR, Deudon S, Zheng C, Pantano S, Urban P, Massaccesi C, Viraswami-Appanna K, Felip E. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):874-886. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X. Epub 2017 Jun 9.

La TRO fue superior para la rama Ceritinib (39, 1% vs 7%). El tiempo y duración de la respuesta si bien fueron mayores con Ceritinib la cantidad de pacientes es baja y puede no tener el poder suficiente para confirmar la certidumbre de estos estimados.

Seguridad

En el ECA de fase 3 los eventos de grado 3-4 fueron más frecuentes con el uso de Ceritinib (77, 4% vs 63, 7%). Los eventos adversos observados más frecuentemente con Ceritinib que con quimioterapia, independientemente de la severidad, fueron: hiperglucemia (8, 7% vs 3, 5%), toxicidad gastrointestinal (93% vs 34, 5%), hepatotoxicidad (53% vs 13, 3%), prolongación del Qt (12, 2% vs 0, 9%). El evento de grado 3-4 más frecuente con Ceritinib fue la elevación de transaminasas (21%-14%). De todas formas solamente dos pacientes debieron discontinuar el tratamiento por tal motivo. Los eventos definidos como neumonitis fueron más frecuentes en el brazo quimioterapia (2, 7% vs 1, 7%). Un 80% del grupo Ceritinib requirió ajuste o interrupción debido a un evento adverso. Seis pacientes de la rama Ceritinib y 8 del grupo quimioterapia debieron discontinuar tratamiento debido a un evento adverso. De estos solamente 4 y 6 fueron relacionados a Ceritinib y quimioterapia respectivamente. Los eventos adversos serios relacionados al tratamiento fueron observados con una frecuencia del 11% en cada rama. No se reportaron muertes relacionadas al tratamiento en ninguna de las dos intervenciones estudiadas.

Tabla Resumen de hallazgos 5

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP y rearreglo ALK progresados o intolerantes a Crizotinib, Ceritinib versus quimioterapia es efectivo y seguro?

Bibliografía: ASCEND-5

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ceritinib	Pemetrexed o Docetaxel	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 16.5 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	48/115 (41.7%)	50/116 (43.1%)	HR 1.00 (0.67 a 1.49)	0 menos por 1.000 (de 116 menos a 137 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 16.5 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	83/115 (72.2%)	89/116 (76.7%)	HR 0.49 (0.36 a 0.67)	257 menos por 1.000 (de 359 menos a 144 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Efectos adversos grado 3-4 (seguimiento: mediana 16.4 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	89/115 (77.4%)	72/113 (63.7%)	RR 1.22 (1.04 a 1.44)	140 más por 1.000 (de 25 más a 280 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios (relacionados) (seguimiento: mediana 16.3 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	13/115 (11.3%)	12/113 (10.6%)	RR 1.064 (0.500 a 2.230)	7 más por 1.000 (de 53 menos a 131 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

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

Explicaciones

a. Datos inmaduros. El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.

Valores y preferencias

La evaluación de la calidad de vida a través de los instrumentos EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13, LCSS y EQ-5D fue descriptiva. Si bien la adherencia fue de un 75%, luego del ciclo 13 el análisis fue de difícil interpretación debido al bajo número de pacientes que persistían en la rama quimioterapia (<10). En el punto compuesto de dolor, disnea y tos del instrumento LCSS, el tiempo medio al deterioro sintomático fue de 18 meses para Ceritinib y de 4, 4 meses para quimioterapia. En la medición QLQ-LC13, para dolor, tos y disnea el tiempo medio al deterioro de los síntomas fue de 11 meses vs 2, 1 meses. En cuanto al cuestionario EQ-5D-5L, las escalas de salud global fueron a favor para Ceritinib vs quimioterapia.

Uso de recursos

NICE⁷³ recomienda el uso de Ceritinib como una opción solamente bajo descuento confidencial. Esta decisión publicada en el año 2016, fue tomada a través de dos ensayos de fase I-II de una sola rama.

pCODR⁷⁴, concluye que hay un beneficio clínico neto en el uso de Ceritinib en esta población empleando la evidencia aportada por el ECA ASCEND-5

Aceptabilidad

NCCN⁷⁵ recomienda Ceritinib con categoría 2A y ESMO⁷⁶ con categoría IA. La guía ASCO⁷⁷ no hace mención a esta tecnología.

RECOMENDACIÓN CERITINIB SEGUNDA LÍNEA

Se recomienda el uso de Ceritinib o Alectinib en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-2) con presencia de translocación ALK progresados o intolerantes a Crizotinib.

Fuerza de recomendación: Fuerte

El tamaño del efecto sobre la SLP es clínicamente significativo sin perjuicio en seguridad.

Calidad de evidencia:

-Alta para SLP

-Moderada para SVG: los datos estaban inmaduros al momento de la publicación y probablemente se verán influenciados por la terapia indicada a la progresión.

Alectinib

La tecnología

Alectinib es una pequeña molécula de administración oral que inhibe de manera competitiva el sitio de unión del ATP en el dominio quinasa de ALK. La dosis recomendada es de 600 mg dos veces al día junto a la comida continuo hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

1) Tratamiento de primera línea

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 6)

Eficacia

⁷³ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA395>

⁷⁴ Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ceritinib_zykadia_nslc_resub_in_rec.pdf

⁷⁵ Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

⁷⁶ Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

⁷⁷ Nasser Hanna, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, Paul J. Hesketh, Ishmael Jaiyesimi, Natasha B. Leighl, Gregory J. Riely, Joan H. Schiller, Bryan J. Schneider, Thomas J. Smith, Joan Tashbar, William A. Biermann, and Gregory Masters. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:30, 3484-3515

La revisión sistemática realizada identificó dos ECA abiertos y multicéntricos de fase III: ALEX y J-ALEX. Ambos ensayos tuvieron similares criterios de inclusión: pacientes con CPCNP metastásico y rearreglo ALK positivo sin exposición a tratamiento previo; y en el caso de J-ALEX se permitió una línea de quimioterapia previa. Estos estudios compararon la eficacia y seguridad de Alectinib con Crizotinib.

En el ensayo J-ALEX⁷⁸, la aleatorización (1:1) fue estratificada por ECOG, línea de tratamiento y estadio. El objetivo primario fue SLP determinada por un comité revisor independiente. El entrecruzamiento fue permitido. Finalmente reclutó 207 participantes, las características basales estuvieron bien balanceadas a excepción de la presencia de metastásis en SNC que fueron más frecuentes en la rama que usó Crizotinib (28% vs 14%). A diferencia del ensayo ALEX, un 24% de los pacientes habían tenido estadios tempranos al diagnóstico, un 36% habían recibido una línea de quimioterapia previa y una menor proporción de pacientes tenían metastásis en SNC (21% vs 40%). En su segundo análisis interino (diciembre 2015) el objetivo primario demostró superioridad de Alectinib sobre Crizotinib (mediana NA vs 10, 2 meses; HR: 0,34; IC99,7% 0,17–0,71]; $p < 0,0001$). La ventaja en SLP fue observada tanto en pacientes que no habían recibido terapia sistémica (HR: 0,31, IC95% 0,17–0,57; p no informada) como los que habían estado expuestos a una línea previa (HR: 0,40; IC95% 0,19–0,87; p no informada).

Este ensayo fue realizado exclusivamente en población japonesa a una dosis de Alectinib menor (300 mg dos veces por día) por lo que solamente el ensayo ALEX será tenido en cuenta en esta evaluación.

El ECA multicéntrico, abierto y de fase III ALEX⁷⁹, aleatorizó pacientes con CPCNP metastásico rearreglo ALK positivo y sin tratamiento previo a recibir Alectinib 600 mg dos veces al día (N= 152) y Crizotinib 250 mg dos veces al día (N=151). El objetivo primario fue la SLP determinada por los investigadores mientras que los objetivos secundarios fueron: SLP por comité revisor independiente, SVG, tiempo a la progresión en SNC, TRO, duración de respuesta, TRO en SNC y seguridad. Un comité revisor independiente evaluó la magnitud de la respuesta usando RECIST y otro comité evaluó la respuesta en SNC usando una adaptación del RECIST en este territorio. Un 45 % de la cohorte era de origen asiático y un 85% de los que tenían metastásis en SNC al ingreso no habían recibido radioterapia local.

Aquellos pacientes con progresión asintomática en SNC podían continuar con Alectinib o Crizotinib a criterio del investigador. Finalmente 5 pacientes continuaron con Alectinib y 30 con Crizotinib debido a este criterio. El entrecruzamiento no fue permitido por protocolo.

El beneficio en SLP de Alectinib fue estadísticamente significativo (fecha de cierre: febrero 2017). La mediana fue de 11, 1 meses con Crizotinib y no alcanzada para Alectinib (HR: 0,47; IC95% 0,34- 0,

⁷⁸Gainor JF, Shaw AT. J-ALEX: alectinib versus crizotinib in ALK-positive lung cancer. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):3-4. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31074-7. Epub 2017 May 10.

⁷⁹Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mity E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6.

65; $p < 0,001$). La valoración realizada por el comité independiente también demostró beneficio en este punto final (HR: 0,50, IC95% 0,36-0,70; $p < 0,001$) con una mediana de 25,7 meses para Alectinib vs de 10,4 para Crizotinib.

En cuanto a los datos de SVG no mostraron beneficio para la rama experimental, de todas formas eran inmaduros al momento de la publicación. La recolección de la terapia a la progresión está disponible solamente en el 41% de la cohorte pudiendo esto afectar el análisis de SVG. La mediana de este parámetro no fue alcanzada en ninguna de las dos ramas.

El subgrupo total de metástasis en SNC fue de 122 participantes (N=64 Alectinib, N=58 Crizotinib)⁸⁰, de estos 43 tenían enfermedad medible (N=21 Alectinib, N=22 Crizotinib,). Del total solamente 46 pacientes habían recibido radioterapia holocraneana previo el ingreso al ensayo (N=25 Alectinib, N=21 Crizotinib).

En aquellos pacientes con enfermedad medible la TRO fue de 81% (IC95% 58 – 95) en la rama Alectinib vs 50% (IC95% 28 – 72) en el grupo Crizotinib, con una mediana de duración de la respuesta de 17,3 meses vs 5,5 meses respectivamente. Dentro del total de la población con lesiones en SNC la TRO fue de 59% (IC95% 46 -71) con Alectinib y de un 26% (IC95% 15 – 39) en el grupo control.

La TRO y SLP (determinada por investigadores) fueron superiores con Alectinib en todo el subgrupo de pacientes con lesiones en SNC así como también en aquellos definidos como enfermedad medible hayan o no recibido radioterapia previamente (subgrupo preplanificado no estratificado).

Con fecha de cierre en diciembre del año 2017⁸¹ y una mediana de seguimiento de 22,8 meses en la rama Crizotinib y de 27,8 meses en Alectinib, persistió el beneficio de la droga experimental en SLP (HR: 0,43, IC95% 0,32-0,58; p no informada) con una mediana de 34,8 meses para el grupo Alectinib vs de 10,9 meses para Crizotinib. La mediana de SLP para aquellos pacientes con metástasis en SNC al ingreso fue de 27,7 en la rama Alectinib vs 7,4 meses en la rama Crizotinib (HR: 0,35, IC95% 0,22-0,56; p no informada). De estos, 16 pacientes en Alectinib y 17 en Crizotinib recibieron radioterapia holocraneana; mientras que 4 y 6 pacientes respectivamente recibieron radiocirugía. Con este mayor seguimiento la TRO fue de 82,9% vs 75,5% con una mediana de duración de 33,3 vs 11,1 meses para Alectinib y Crizotinib respectivamente (HR: 0,33, IC95% 0,23-0,48; p no informada). La SVG persiste inmadura.

Seguridad

En la publicación del ensayo, la mediana de duración de tratamiento fue de 17,9 meses en la rama Alectinib y de 10,7 en la rama Crizotinib. Ambos grupos recibieron más del 90% de intensidad de dosis.

⁸⁰Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Wrona A, Novello S, Rosell R, Zeaiter A, Liu T, Nüesch E, Balas B, Camidge DR. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 2018 Nov 1;29(11):2214-2222. doi: 10.1093/annonc/mdy405.

⁸¹D. Ross Camidge y col Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9043)

Los eventos adversos más frecuentes en el brazo Alectinib fueron: anemia (20% vs 5%), mialgias (16% vs 2%), elevación de la bilirrubina (15% vs 1%), aumento de peso (10% vs 0%), dolor musculoesquelético (7% vs 2%) y fotosensibilidad (5% vs 0%). Los eventos adversos más frecuentes con Crizotinib en comparación con Alectinib fueron: náuseas (48% vs 14%), diarrea (45% vs 12%) y vómitos (38% vs 7%).

Los eventos de grado 3 a 5 ocurrieron en el 41% de la cohorte que empleó Alectinib y en un 50% de la que utilizó Crizotinib. Los más frecuentes en ambos grupos fueron anormalidades en los parámetros de laboratorio. Los eventos adversos serios tuvieron una incidencia de 28% y 29% en el brazo Alectinib y Crizotinib, mientras que en los fatales la incidencia fue de 3% y 5% respectivamente. Dos muertes fueron relacionadas a Crizotinib y ninguna a Alectinib. Los eventos que requirieron reducción de dosis, interrupción o discontinuación del tratamiento se observaron en el 16%, 19% y 11% de la rama Alectinib y en un 21%, 25% y 13% en el grupo control.

En la actualización, a pesar de que la mediana de tratamiento con Alectinib fue de mayor duración (27 vs 10, 8 meses), la proporción de eventos de grado 3-5 fue de 44,7% vs 51%. Los eventos con reducción de dosis subsecuente fueron de 16,4% vs 20,5%, los que requirieron interrupción de 22,4% vs 25,2% y necesitaron discontinuación de 13, 2 % en cada brazo. No se registraron nuevos eventos fatales.

Tabla Resumen de hallazgos 6

Pregunta: En pacientes con CPCNP y rearreglo ALK sin tratamiento previo, Alectinib versus Crizotinib efectivo y seguro.

Bibliografía: ALEX

Nº de estudios	Calidad de evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alectinib	Crizotinib	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 22.8 meses Crizotinib-27.8 meses Alectinib)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	-152 ^b	-151 ^b	HR 0.76 (0.50 a 1.15)	NE	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 22.8 meses Crizotinib-27.8 meses Alectinib)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-152 ^b	-151 ^b	HR 0.43 (0.32 a 0.58)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-5 (seguimiento: mediana 17.6 meses Crizotinib -18.6 meses Alectinib)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	63/152 (41.4%)	76/151 (50.3%)	RR 0.820 (0.650 a 1.054)	91 menos por 1.000 (de 176 menos a 27 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios (seguimiento: mediana 17.6 meses Crizotinib -18.6 meses Alectinib)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	43/152 (28.3%) ^d	44/151 (29.1%) ^e	RR 0.971 (0.681 a 1.384)	8 menos por 1.000 (de 91 menos a 109 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

Explicaciones

- a. Datos inmaduros. El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.
- b. No se dispone del número de eventos.
- c. El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.
- d. Eventos fatales 5. De estos ninguno fue relacionado al tratamiento.
- e. Eventos fatales 7. De estos 2 fueron relacionados al tratamiento.

Valores y preferencias

Los reportes completados por pacientes utilizados fueron los cuestionarios EORTC QLQ-C30/QLQ-LC13⁸². Solamente se obtuvieron datos en un 65% de cada rama (Alectinib N=100, Crizotinib N=97). El tiempo medio de deterioro para tos, disnea y dolor torácico fue similar entre ambos grupos. Esta información fue presentada a modo de resumen en el congreso Europeo de Cáncer de pulmón por lo que no se cuenta con la justificación de la baja adherencia. Esta limitación detectada en la recolección de datos para evaluar calidad de vida conlleva a incertidumbre acerca de su validez por aumento en el riesgo de sesgo.

Uso de recursos

NICE⁸³ recomienda Alectinib como una opción para el tratamiento de CPCNP metastásico rearrreglo ALK positivo que no hayan recibido línea terapéutica previa, solamente si conlleva un descuento confidencial. Los estimados de costo efectividad de Alectinib vs Crizotinib estaban dentro del rango aceptable para esta agencia.

⁸² M. Perolycol. atient-reported outcomes (PROs) in ALEX: A phase III study of alectinib (ALEC) vs crizotinib (CRIZ) in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Disponible en [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)30412-X/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)30412-X/pdf).

⁸³ Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536>

pCODR⁸⁴ concluye que hay un beneficio clínico en el uso de Alectinib para esta indicación.

Ambas agencias comentan que la SVG es incierta.

Aceptabilidad

La guía NCCN⁸⁵ recomienda Alectinib en este grupo de pacientes con categoría 1, ESMO⁸⁶ lo indica con recomendación IA y IIIB en caso de presencia de metástasis en SNC al diagnóstico.

La guía de ASCO⁸⁷ si bien lo menciona en los términos de búsqueda no hacen mención acerca de la indicación de esta intervención.

RECOMENDACIÓN ALECTINIB PRIMERA LÍNEA

Se recomienda el uso de un ITKALK en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-2) con presencia de translocación ALK sin tratamiento previo.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Los inhibidores de preferencia son Alectinib y Ceritinib debido a ensayos de fase III donde el tamaño del efecto sobre la SLP es clínicamente significativo sin deterioro significativo en la seguridad y/o calidad de vida. Crizotinib continúa siendo una alternativa posible.

Comentario de expertos:

-Si bien es claro el uso de inhibidores ALK en este escenario, es incierto si es mejor utilizar los inhibidores de 2da generación o 3era generación en primera línea, a excepción de la presencia de metástasis en SNC, o emplearlos al momento de la progresión. Nueva evidencia podría aclarar esta situación.

Calidad de evidencia:

-Alta para SLP

-Moderada para SVG: los datos de los ensayos que involucran a alectinib y Ceritinib estaban inmaduros al momento de las publicaciones y probablemente se verán influenciados por la terapia indicada a la progresión y/o entrecruzamiento.

2) Pacientes con CPCNP progresados o intolerantes a Crizotinib

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 7)

⁸⁴ Disponible en : https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nslc_1stln_fn_rec.pdf

⁸⁵ Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

⁸⁶ Disponible en : <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

⁸⁷ Nasser Hanna, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, Paul J. Hesketh, Ishmael Jaiyesimi, Natasha B. Leighl, Gregory J. Riely, Joan H. Schiller, Bryan J. Schneider, Thomas J. Smith, Joan Tashbar, William A. Biermann, and Gregory Masters. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:30, 3484-3515

Fase II

Eficacia

Esta tecnología fue evaluada en pacientes con CPCNP rearreglo ALK positivo progresados o con intolerancia a Crizotinib en dos ensayos de fase II^{88, 89}, multicéntricos de una sola rama y abiertos. Ambos incluyeron pacientes con ECOG hasta 2, metástasis en SNC asintomática tratada o no y enfermedad medible. En ambos ensayos aproximadamente un 75% había recibido quimioterapia previa aunque no consta si antes o luego de Crizotinib. Se excluyeron aquellos pacientes que habían estado expuestos a otro inhibidor ALK diferente a Crizotinib, a aquellos que habían recibido quimioterapia dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización o radioterapia dentro de las dos semanas previas. El punto final primario de ambos fue TRO medida por comité evaluador independiente. Los objetivos secundarios fueron: duración de respuesta, SLP, SVG, TRO y duración de respuesta en SNC en pacientes con enfermedad medible, calidad de vida y seguridad. En el análisis del objetivo primario no se empleó la población con intención de tratar debido a que un número de pacientes enrolados no tenía enfermedad medible en la valoración hecha por el comité independiente, de todas formas esta metodología si fue utilizada para el cálculo de SLP, SVG y seguridad. Los análisis de subgrupos preespecificados para TRO fueron: el uso de quimioterapia, menor o mayor de 65 años, género, etnia, ECOG y presencia de metástasis en SNC.

Uno de los ensayos reclutó 87 pacientes y el otro 138, de estos 69 y 122 respectivamente fueron la población analizada para respuesta. La mayoría de ambas cohortes fueron mujeres, caucásicos y no fumadores. La mediana de edad fue de 53 años. El 18% de los participantes en uno de los estudios y el 25% en el otro presentaron enfermedad medible en SNC. Un 65% de la cohorte en uno de los ensayos y un 73% en el otro habían recibido radioterapia en SNC. La proporción de pacientes progresados a Crizotinib fue de 31% y 20% en cada ensayo. Los pacientes podían continuar con Alectinib a la progresión si persistía beneficio clínico. La mediana de duración del tratamiento fue de 20 y 27, 1 semanas.

Las fechas de cierre para análisis más recientes fueron: enero de 2016 para el ensayo NP28761 (mediana de seguimiento 17 meses) y febrero del 2016 para el ensayo NP28673 (mediana de seguimiento 21 meses).^{90,91}

En el ensayo NP28761 la TRO fue de 52% (IC95% 40-65%) con una mediana de duración de 14, 9 meses (IC95% 6, 9-NA), y en el ensayo NP28673 la TRO fue de 51% (IC95% 42-60%) con una mediana de duración de 15, 2 meses (IC95% 11, 2-24, 9). La mediana de SLP en el estudio NP28761 (N=87)

⁸⁸Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, Lena H, Moro-Sibilot D, Bearz A, Ramirez SV, Mekhail T, Spira A, Bordogna W, Balas B, Morcos PN, Monnet A, Zeaiter A, Kim DW. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):661-8. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9443. Epub 2015 Nov 23.

⁸⁹Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;17(2):234-242.

⁹⁰Camidge DR, Gadgeel SM, Ou SI, Gandhi L, Riely GJ, Cetnar J, et al. Updated efficacy and safety data from the phase 2 NP28761 study of alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;12(S1):abstract MA07.2.

⁹¹Barlesi F, Dingemans AM, Yang JC-H, OU S-HI, Ahn JS, De Petris L, et al. Updated efficacy and safety from the global phase II NP28673 study of alectinib in patients (pts) with previously treated ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2016;27(S6):abstract 1263P.

fue de 8, 2 meses y la mediana de SVG de 22, 7 meses. En el ensayo NP28673 (N=138) la mediana de SLP fue 8, 9 meses y la de SVG de 26 meses.

En el estudio NP28761 la tasa de TRO en aquellos pacientes con enfermedad medible en SNC (N=16) fue de 75% (IC95% 48-93%) presentando una mediana de duración de 11 meses (IC95% 5, 5-NA). Once de los 16 habían recibido radioterapia holocraneana. En el NP28673, los 35 participantes con enfermedad medible en SNC, de los cuales 23 habían recibido radioterapia holocraneana, mostraron una TRO de 59% (41-75%) y una mediana de duración de 11, 1 meses (7, 1-NA). En esta publicación con esta fecha de cierre no mencionan datos acerca de SVG y SLP en participantes con enfermedad en SNC.

Los autores⁹² publicaron un análisis conjunto de estos estudios con un total de 225 pacientes incluidos y 189 disponibles para valoración de respuesta. La fecha de cierre utilizada fue la mencionada previamente con una mediana de seguimiento de 18, 8 meses. La TRO fue de 51, 3 % (IC95% 44-58, 6), la tasa de control de enfermedad fue de 78, 8% (IC95% 72.3-84.4) y la mediana de duración de la respuesta fue de 14, 9 (IC95% 11, 1-20, 4). La mediana de SLP fue de 8, 3 meses (IC95% 7-11, 3) y la de SVG de 26 meses (IC95% 21, 4-NA).

Se publicó en el año 2016⁹³ el análisis conjunto de la población con metástasis en SNC en estos dos ensayos. La mediana de seguimiento fue de 12, 4 meses (0, 9-19, 7 meses) con fecha de cierre en abril del año 2015. Un 60 % de la cohorte presentaba metástasis en SNC (N=136) de éstos, 50 pacientes tenían enfermedad medible y un 70% habían recibido radioterapia. La TRO fue de 42, 6% (IC95% 34, 2% -51, 4%) con una mediana de duración de 11, 1 meses (IC95% 10, 3-NA). En el subgrupo de pacientes con enfermedad medible la TRO fue 64 % (IC95% 49, 2%-77, 1%) con una mediana de duración de la respuesta de 10, 8 meses (IC95% 7, 6 -14, 1). En aquellos que habían recibido radioterapia (n=95) la TRO fue 35, 8 % (IC95% 26, 2% -46, 3%) mientras que en aquellos sin radioterapia previa (N=41) fue de 58, 5% (IC95% 42, 1% -73, 7%).

Seguridad

Los eventos de grado 3-5 ocurrieron con una frecuencia del 40 %. Los más comunes fueron: disnea (4%), elevación de creatinina plasmática (4%), elevación de transaminasas hepáticas (3%). Siete pacientes fallecieron durante el estudio, 2 debido a eventos hemorrágicos. Los otros casos se debieron a disnea, endocarditis, perforación intestinal, embolismo pulmonar. Una causa no pudo ser determinada. Solamente dos muertes fueron consideradas como relacionadas al tratamiento (hemorragia y perforación intestinal). Los eventos adversos que llevaron a la modificación o interrupción y a la finalización sucedieron en el 33% y 6% respectivamente.

⁹² Yang, James Chih-Hsin et al. Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 12, Issue 10, 1552 - 1560

⁹³ Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR, De Petris L, Kim DW, Chiappori A, Moro-Sibilot DL, Duruisseaux M, Crino L, De Pas T, Dansin E, Tessmer A, Yang JC, Han JY, Bordogna W, Golding S, Zeaiter A, Ou SI. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Dec;34(34):4079-4085. Epub 2016 Oct 31.

Fase III

El ECA ALUR⁹⁴, abierto y multicéntrico evaluó Alectinib vs quimioterapia en pacientes con CPCNP metastásico rearreglo ALK positivo previamente tratados con doblete de platino y Crizotinib. Los participantes fueron aleatorizados 2:1 a recibir Alectinib 600 mg dos veces al día o quimioterapia elegida por investigador (pemetrexed 500 mg/m² o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas) hasta progresión o toxicidad inaceptable. El objetivo primario fue la SLP determinada por los investigadores. Finalmente 107 pacientes fueron reclutados. Al momento del análisis un 70,6 % había realizado entrecruzamiento de la rama quimioterapia hacia Alectinib.

En cuanto a las características basales de los pacientes enrolados fueron observados desbalances, mayor número de pacientes de la rama Alectinib tenían ECOG 0/1 (66/72 vs 30/35) y ausencia de lesiones en SNC (25/72 vs 9/35).

A la fecha de cierre en enero 2017 con 52 eventos, la mediana de SLP fue de 9,6 meses para Alectinib (N=72) y de 1,4 meses para quimioterapia (N=35; docetaxel N=25; pemetrexed N=9) (HR: 0,15; IC95% 0,08–0,29; $p < 0,001$). La evaluación realizada por un comité revisor independiente también mostró beneficio para la utilización de Alectinib sobre quimioterapia (HR: 0,32; IC95% 0,17–0,59; p no informada) con una mediana 7,1 meses para Alectinib y de 1,6 meses para quimioterapia. En los pacientes con metástasis medibles en SNC al ingreso (Alectinib, N = 24, quimioterapia = 16) la TRO fue mayor con Alectinib (54,2% vs 0%; $p < 0,001$). Un modelo multivariable de Cox para el ajuste de los desbalances en la estratificación registró también ventaja de Alectinib sobre quimioterapia para SLP (HR: 0,16; IC95% 0,09–0,30; $p < 0,01$). El beneficio fue observado en todos los subgrupos evaluados: edad, género, presencia de lesiones en SNC, radioterapia previa, ECOG 0-1 y caucásico. El subgrupo ECOG 2 y origen asiático debido a que la muestra fue pequeña (menor a 10 pacientes) presentaron un intervalo de confianza muy amplio siendo de difícil interpretación.

Los datos para el análisis de la SVG estaban inmaduros al momento del cierre, no mostrando diferencia con significancia estadística entre las intervenciones (HR: 0,89; IC95% 0,35–2,24).

Seguridad

La mediana de tratamiento fue de 20,1 semanas para Alectinib y de 6 semanas para quimioterapia. La incidencia de eventos adversos fueron similares entre ambos brazos. Los eventos adversos más frecuentes con Alectinib fueron: constipación, disnea y elevación de bilirrubina. Los eventos iguales o mayores a grado 3 fueron más frecuentes con quimioterapia (41,2% vs 27,1%). La incidencia de eventos adversos que llevaron a la discontinuación fueron menores con Alectinib (5,7% vs 8,8%), a pesar de que el tratamiento con Alectinib fue más prolongado.

Tabla Resumen de hallazgos 7

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP y rearreglo ALK progresados o intolerantes a Crizotinib, Alectinib versus quimioterapia es efectivo y seguro?

⁹⁴Novello S, Mazières J, Oh JJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409-1416

Bibliografía: ALUR

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alectinib	quimioterapia	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Sobrevida global^a												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	-72 ^a	-35 ^a	HR 0.89 (0.35 a 2.34)	NE	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-72 ^c	-35 ^c	HR 0.15 (0.08 a 0.29)	NE	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	IMPOR-TANTE
Eventos adversos grado 3-4 (seguimiento: mediana 5.8 meses quimioterapia-6.5 meses Alectinib)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	19/70 (27.1%)	14/34 (41.2%)	RR 0.66 (0.38 a 1.15) ^e	140 menos por 1.000 (de 255 menos a 62 más)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	IMPOR-TANTE
Eventos adversos serios (seguimiento: mediana 5.8 meses quimioterapia-6.5 meses Alectinib)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	13/70 (18.6%)	5/34 (14.7%)	RR 1.26 (0.50 a 3.25)	38 más por 1.000 (de 74 menos a 331 más)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	IMPOR-TANTE

IC: Intervalo de confianza ;HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo ;NE:No estimable

Explicaciones

- No se dispone del número de eventos ni de la mediana de seguimiento.
- Datos inmaduros con un 70% de entrecruzamiento El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.
- No se dispone del número de eventos para cada rama. Número de eventos totales 52 -no reportados para cada rama.
- El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador
- Un solo evento fatal en rama quimioterapia no relacionado a intervención

Valores y preferencias

Los instrumentos EORTCQLQ-C30 y QLQ-LC-13 reportados por pacientes fueron completados a nivel basal y cada 6 semanas en el estudio NP28761, Los datos reportados fueron muy limitados, incluyendo los promedios en el cambio desde la sexta hasta la 66 semana de la herramienta QLQ-C30 y sus escalas de salud global y fatiga. No describieron las escalas restantes de este instrumento ni tampoco del QLQ-LC-13. En cuanto a la adherencia para QLQ-C30 salud global y fatiga fue de 93% en la sexta semana y declinó en el tiempo.⁹⁵Inicialmente mejorías fueron observadas en 10 dominios incluyendo: estado global de salud, rol social, fatiga, dolor, disnea y pérdida de apetito. El

⁹⁵Ou SI, Socinski MA, Gadgeel S, et al. Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectinib in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small cell lung cancer. *ESMO Open*. 2018;3(5):e000364. Published 2018 Jul 12. doi:10.1136/esmoopen-2018-000364

tiempo medio de mejoría sintomática para el desenlace compuesto tos, disnea y dolor torácico fue de 1, 4 meses con un tiempo mediano de deterioro de 5, 1 meses.

Uso de recursos

La agencia canadiense pCORD⁹⁶ utiliza para la decisión los dos ensayos de fas dos no comparativos, concluyendo que podría haber un beneficio clínico de Alectinib en esta indicación.

NICE no realiza valoración debido a la falta de aplicación del patrocinante.

Aceptabilidad

La guía NCCN⁹⁷ lo recomienda con categoría 2 A y ESMO⁹⁸ IA.

La guía de ASCO⁹⁹ si bien lo menciona en los términos de búsqueda no hace mención acerca de la indicación de esta intervención.

RECOMENDACIÓN ALECTINIB SEGUNDA LÍNEA

Se recomienda el uso de Ceritinib o Alectinib en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-2) con presencia de translocación ALK progresados o intolerantes a Crizotinib.

Fuerza de recomendación: Fuerte

El tamaño del efecto sobre la SLP es clínicamente significativo sin perjuicio en seguridad.

Calidad de evidencia:

-Alta para SLP

-Moderada para SVG: los datos estaban inmaduros al momento de la publicación y probablemente se verán influenciados por la terapia indicada a la progresión.

⁹⁶ Disponible en : <https://www.cadth.ca/alecensaro-locally-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-second-line-details>

⁹⁷ Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

⁹⁸ Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

⁹⁹ Nasser Hanna, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, Paul J. Hesketh, Ishmael Jaiyesimi, Natasha B. Leighl, Gregory J. Riely, Joan H. Schiller, Bryan J. Schneider, Thomas J. Smith, Joan Tashbar, William A. Biermann, and Gregory Masters. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 2017 35:30, 3484-3515

Crizotinib

La tecnología

Crizotinib actúa sobre la proteína ALK alterada inhibiendo la proliferación celular en pacientes con CPCNP con reordenamiento ALK-positivo. La dosis recomendada es de 250 mg por vía oral, dos veces al día, con o sin comida.

Resumen de hallazgos:

1) Tratamiento primera línea

Eficacia

Solomon y col.¹⁰⁰ publicaron en el año 2014 un ECA abierto fase III en el cual 343 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, sin tratamiento sistémico previo que fueron aleatorizados a recibir Crizotinib 250mg dos veces por día o quimioterapia EV con pemetrexed 500 mg/m² más cisplatino o carboplatino cada 3 semanas, hasta 6 ciclos. Se permitió el entrecruzamiento de los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad de la rama quimioterapia a la rama Crizotinib. Las características basales de ambas ramas fueron similares.

El punto final primario evaluado fue SLP, evaluada por un comité radiológico independiente la cual fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Crizotinib (mediana de SLP de 10, 9 meses) que en los que recibieron quimioterapia (mediana de SLP de 7 meses) con un HR de progresión o muerte con Crizotinib de 0, 45 (IC 95% 0, 35 - 0, 60; p < 0, 001). Los puntos finales secundarios evaluados fueron TRO que fue del 74% en los pacientes de la rama Crizotinib y de 45% en la rama que recibió quimioterapia (p<0, 001) y la mediana de SVG la cual no fue alcanzada en ninguno de los dos grupos siendo la diferencia observada entre las ramas no significativa.

Seguridad

Los efectos adversos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Crizotinib fueron alteraciones visuales, diarrea, náuseas y edemas y los observados con mayor frecuencia con quimioterapia fueron náuseas, fatiga, vómitos y disminución del apetito. La mayor parte de los eventos adversos fueron grado 1 o 2 de severidad. Los eventos adversos grado 3 y 4 más frecuentemente observados fueron elevación de las aminotransferasas que fue de un 14% en la rama Crizotinib y del 2% en la rama quimioterapia y neutropenia que fue del 11% en la rama Crizotinib y del 15% en la rama quimioterapia. Se reportó una sola muerte asociada al tratamiento, fue un caso de neumonitis en un paciente que había cruzado de la rama quimioterapia a la rama Crizotinib. Con respecto a la suspensión del tratamiento un 5% de los pacientes de la rama Crizotinib y un 8% de la rama quimioterapia debieron suspender el tratamiento debido a los efectos adversos.

Actualización 2019

¹⁰⁰Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2167-77. doi: 10.1056/NEJMoa1408440. Erratum in: *N Engl J Med.* 2015 Oct

Se publicaron en el año 2018¹⁰¹, los resultados de sobrevida global final, con una mediana de seguimiento de 46 meses (fecha de cierre:30/11/2016). Un 84, 2% de los pacientes aleatorizados a quimioterapia recibieron Crizotinib posteriormente. En esta publicación no se informaron datos acerca de SLP o TRO. Si bien la mediana de SVG no fue alcanzada en la rama Crizotinib y fue de 47, 5 meses en la rama quimioterapia, la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR: 0, 76; IC95% 0, 548-1, 053, p=0, 0978) tampoco cuando ajustaron los datos por entrecruzamiento. La mayor SVG observada fue en aquellos que recibieron otro ITKALK. En el subgrupo de pacientes con enfermedad en SNC (Crizotinib N=45, quimioterapia N=47) no hubo diferencia significativa (HR: 1, 285; IC95% 0, 716 – 2, 306; p =0, 3991). Con mayor seguimiento no fueron observados nuevos eventos adversos.

Por otro lado Crizotinib fue el comparador de Alectinib en este grupo de pacientes ya mencionado en este documento.

Valores y preferencias

Con respecto a la calidad de vida Crizotinib mostró una mejora en la calidad de vida global y en los dominios físico, social, emocional, cognitivo y en el relacionado con actividades cotidianas con disminución de la progresión de la mayoría de los síntomas. Comparado con quimioterapia Crizotinib se asoció con una mayor disminución en los síntomas relacionados con cáncer de pulmón y una mejora en la calidad de vida.

Uso de recursos

pCORD¹⁰² recomienda la cobertura de Crizotinib condicional a la mejora de su costo efectividad a un nivel aceptable desde su perspectiva.

NICE¹⁰³ recomienda a Crizotinib como una opción, solamente si la compañía farmacéutica provee un descuento confidencial.

La agencia Alemana (IQWiG)¹⁰⁴ debido a que en su sistema de salud el comparador efectivo es cisplatino y no carboplatino asociado a pemetrexed, determina que los datos aportados (PROFILE 1004) no fueron suficientes para determinar el beneficio agregado de Crizotinib ya que en el ECA un 46% de la cohorte quimioterapia recibió carboplatino.

Aceptabilidad

La guía NCCN¹⁰⁵ recomienda su uso con categoría 1 y ESMO¹⁰⁶ con categoría IA. La recomendación de la guía ASCO¹⁰⁷ es fuerte con calidad de la evidencia alta.

¹⁰¹Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J¹, Usari T¹, Tang Y, Wilner KD, Blackhall F, Mok TS. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2251-2258. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794. Epub 2018 May 16.

¹⁰² Disponible en : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_xalkori_1stln_nslc_fn_rec.pdf

¹⁰³ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406/resources/crizotinib-for-untreated-anaplastic-lymphoma-kinasepositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82604546118853>

¹⁰⁴ Disponible en : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK458423/pdf/Bookshelf_NBK458423.pdf

¹⁰⁵ Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

¹⁰⁶ Disponible en : <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

2) CPCNP progresados a quimioterapia

Eficacia

Shaw y col.¹⁰⁸ publicaron en el año 2014 un ECA de fase III abierto en el cual 347 pacientes con CPCNP ALK+ localmente avanzado o metastásico que habían recibido previamente un régimen basado en platino fueron aleatorizados a recibir Crizotinib 250 mg VO dos por día o quimioterapia con pemetrexed (500mg/m²) o docetaxel (75 mg/m²) cada tres semanas. Los pacientes asignados a la rama quimioterapia que presentaban progresión de la enfermedad podían cruzarse a la rama Crizotinib. El punto final primario evaluado fue SLP, la cual fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Crizotinib (mediana de SLP de 7, 7 meses) en comparación con los que recibieron quimioterapia (mediana de SLP de 3 meses) con un HR de progresión o muerte con Crizotinib de 0, 49 (IC 95% 0, 37 - 0, 64); p < 0, 001). Los puntos finales secundarios evaluados fueron la TRO que fue significativamente mayor en la rama que recibió Crizotinib (TRO 65%) en comparación con la que recibió quimioterapia (TRO 20%; p < 0, 001) y la SVG que no mostró diferencias significativas entre ramas.

Seguridad

Los efectos adversos asociados con Crizotinib más frecuentemente observados fueron visuales, gastrointestinales, aumento de enzimas hepáticas y edemas. La mayor parte de estos fueron grados 1 y 2 a excepción del aumento de enzimas hepáticas que fueron de grado 3 o 4 en 27 pacientes (16%) mientras que los eventos adversos más frecuentemente observados en la rama que recibió quimioterapia fueron fatiga, alopecia y disnea. En la rama que recibió Crizotinib se observó neutropenia grado 3 y 4 en 23 pacientes (13%) uno de los cuales presentó neutropenia febril, mientras que en la rama que recibió quimioterapia de los 33 pacientes (19%) con neutropenia, 16 presentaron neutropenia febril. Se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento en tres pacientes de la rama Crizotinib (arritmia ventricular, alteraciones pulmonares) y en un paciente de la rama quimioterapia (sepsis). La incidencia de efectos adversos grados 3 y 4 fue similar entre ramas (33% Crizotinib versus 32% quimioterapia) como así la incidencia de efectos adversos serios (12% versus 14%). Efectos adversos que llevaron a la suspensión del tratamiento se observaron en el 6% de los pacientes de la rama Crizotinib y en el 10% de la rama quimioterapia. Los pacientes que recibieron Crizotinib reportaron una mayor disminución de los síntomas asociados al cáncer de pulmón y una mayor mejora en la calidad de vida global.

¹⁰⁷Nasser Hanna, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, Paul J. Hesketh, Ishmael Jaiyesimi, Natasha B. Leighl, Gregory J. Riely, Joan H. Schiller, Bryan J. Schneider, Thomas J. Smith, Joan Tashbar, William A. Biermann, and Gregory Masters. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:30, 3484-3515

¹⁰⁸Alice T. Shaw y col Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:2385-2394
DOI: 10.1056/NEJMoa1214886

Actualización 2019

Los datos maduros de SVG de este ensayo se publicaron con cierre el 31 de agosto del año 2015, la mediana de seguimiento fue de 51 y 53, 1 meses en la rama Crizotinib y quimioterapia respectivamente. La SVG no demostró ventaja estadísticamente significativa (HR: 0, 85; IC95% 0, 66-1, 10; p = 0, 11) con una mediana de 21, 7 meses para el grupo que recibió Crizotinib y de 21, 9 meses para el grupo quimioterapia. Estos datos fueron publicados a modo de resumen en ASCO 2016¹⁰⁹, los autores comentan en el mismo que los datos de SVG ajustados por entrecruzamiento no están disponibles aún.

Con mayor seguimiento los eventos adversos más frecuentes con Crizotinib fueron: diarrea (62%), trastornos en la visión (62%) y náuseas (60%). Tres eventos de grado 5 se relacionaron al uso de Crizotinib (sin descripción de causales) y uno a quimioterapia.

Valores y preferencias

En el año 2014 Blackhall y col.¹¹⁰ publicaron un estudio pos hoc del estudio PROFILE 1007 en el cual se evaluaron aspectos relacionados con la calidad de vida de los pacientes. Se observaron mejorías significativamente mayores respecto al valor basal a favor de Crizotinib en comparación con quimioterapia en: estado general de salud, funcionalidad, calidad de vida global, disnea, fatiga y dolor. Aunque el empeoramiento de la diarrea y el estreñimiento fueron mayores con Crizotinib. Los beneficios de Crizotinib en la mejora de los síntomas y la calidad de vida se demostraron independientemente del comparador (Pemetrexed o docetaxel).

Aceptabilidad

La guía NCCN¹¹¹ recomienda su uso con categoría 2A en caso de descubrir la presencia del rearreglo ALK durante la terapia de primera línea con quimioterapia. La guía ESMO¹¹² recomienda con categoría IA el empleo de Crizotinib en caso de progresión a quimioterapia de primera línea.

¹⁰⁹ Shaw A y col. Crizotinib vs chemotherapy in ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Final survival results from PROFILE 1007. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9066)

¹¹⁰ Blackhall F, Kim DW, Besse B et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2014 Nov;9(11):1625-33. PMID: 25436797

¹¹¹ Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

¹¹² Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

RECOMENDACIÓN CRIZOTINIB EN PRIMERA LÍNEA

Se recomienda el uso de un ITKALK en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-2) con presencia de translocación ALK sin tratamiento previo.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Los inhibidores de preferencia son Alectinib y Ceritinib debido a ensayos de fase III donde el tamaño del efecto sobre la SLP es clínicamente significativo sin deterioro significativo en la seguridad y/o calidad de vida. Crizotinib continúa siendo una alternativa posible.

Comentario de expertos:

-Si bien es claro el uso de inhibidores ALK en este escenario, es incierto si es mejor utilizar los inhibidores de 2da generación o 3era generación en primera línea, a excepción de la presencia de metástasis en SNC, o emplearlos al momento de la progresión. Nueva evidencia podría aclarar esta situación.

Calidad de evidencia:

-Alta para SLP

-Moderada para SVG: los datos de los ensayos que involucran a alectinib y Ceritinib estaban inmaduros al momento de las publicaciones y probablemente se verán influenciados por la terapia indicada a la progresión y/o entrecruzamiento.

INHIBIDORES DE ROS-1 (ITKROS-1)

El oncogen Ros-1 codifica un receptor tirosina quinasa perteneciente a la familia de los receptores de insulina. Los rearreglos en este gen generan que la porción que incluye el dominio tirosina quinasa se fusione con hasta 12 proteínas diferentes. La proteína resultante permanece constitutivamente activada con la consecuente transformación celular. Este rearreglo está presente en menos del 2% de los pacientes con CPCNP. Los pacientes con este rearreglo suelen no tener antecedentes de exposición tabáquica e histología de adenocarcinoma. Crizotinib se une al sitio de unión al ATP en el dominio tirosina quinasa y de esta manera impide la activación, bloqueando su actividad proliferativa.

Crizotinib

Resumen de hallazgos (ver tabla de resumen 8)

Eficacia

La evidencia proviene de un estudio multicéntrico de fase I (PROFILE 1001)^{113, 114} de una sola rama que incluyó, dentro de una cohorte de expansión, 53 pacientes con rearrreglo ROS-1 positivo y ECOG hasta 2. Solamente 7 participantes no habían recibido tratamiento previo. La edad mediana de la cohorte fue 55 años, un 57% fueron mujeres y todos fueron no o ex fumadores. La mediana de seguimiento fue de 25, 4 meses. La TRO (objetivo primario) determinada por los investigadores fue de 70 % (IC95% 56–82). Al momento del análisis (noviembre 2014) la mediana de SVG no fue alcanzada con una tasa estimada a los 12 meses del 79% (IC95% 65–88) mientras que la mediana de SLP fue de 19, 3 meses. La mediana de seguimiento de esta publicación fue de 25.4 meses.

Un ensayo de fase II¹¹⁵ de un solo brazo y multicéntrico realizado en Asia reclutó pacientes con CPCNP metastásico, presencia de rearrreglo ROS-1 y que habían realizado hasta 3 terapias previas. Los 127 participantes incluidos recibieron Crizotinib 250 mg dos veces al día. La TRO (objetivo primario), determinada por un comité independiente, fue de 71, 7% (IC95% 63%-79, 3%) con una mediana de duración de 19, 7 meses. La TRO fue similar independientemente de las líneas recibidas previamente. La mediana de SLP fue de 15, 9 meses (IC95% 12, 9-24). Durante el ensayo no se reportaron eventos adversos de interés nuevos.

La falta de datos comparativos hace que la magnitud del beneficio sea incierta.

Seguridad

Los eventos adversos reportados fueron similares a los descritos para Crizotinib en otras indicaciones. Los más frecuentes fueron: trastornos visuales (85%), náuseas (49%), edema periférico (45%), diarrea (42%) y vómitos (38%) siéndola mayoría de grado 1-2. Los eventos adversos de grado 3 más frecuentes fueron: hipofosfatemia (13%), neutropenia (9%) y elevación de transaminasas hepáticas (4%). No fueron reportados eventos grado 4 o 5 relacionados al tratamiento.

¹¹³A. Shaw, G.J. Riley, Y-J. Bang, D-W. Kim, D.R. Camidge, M. Varella-Garcia, A.J. Lafrate, G. Shapiro, M. Winter, T. Usari, S.C. Wang, K. Wilner, J.W. Clark, S-H.I. Ou; Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from PROFILE 1001, *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl_6, 1 October 2016, 1206PD, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw383.07>

¹¹⁴Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW, lafrate AJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963-71. doi: 10.1056/NEJMoa1406766. Epub 2014 Sep 27.

¹¹⁵Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Yi-Long Wu, James Chih-Hsin Yang, Dong-Wan Kim, Shun Lu, Jianying Zhou, Takashi Seto, Jin-Ji Yang, Noboru Yamamoto, Myung-Ju Ahn, Toshiaki Takahashi, Takeharu Yamanaka, Allison Kemner, Debasish Roychowdhury, Jolanda Paolini, Tiziana Usari, Keith D. Wilner, and Koichi Goto *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:14, 1405-1411 Purpose

Tabla Resumen de hallazgos 8

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP y rearreglo ROS-1, es Crizotinib vs quimioterapia efectivo y seguro?

Bibliografía: Shaw A. y col (2016)

Certeza de evidencia							Impacto	Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo ^a	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida global (fecha de cierre: 30/11/2014-mediana de seguimiento: 25.4 meses)									
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	N= 50 Tasa de SVG a 12 meses 79% (IC95% 65 – 88)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (fecha de cierre:30/11/2014)									
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Mediana 19, 3 meses (IC95% 14, 8-NA)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
TRO (fecha de cierre: 30/11/2014)									
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	TRO 66% (IC95% 51 - 79)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
EA (fecha de cierre: 30/11/2014)									
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Los eventos G3 relacionados más frecuentes: hipofosfatemia 10 %, neutropenia 9% y elevación de transaminasa 4%. No se registraron eventos de G4 relacionados No se atribuyo ningún muerte al tratamiento	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

a. Estudio abierto, de una sola rama, no aleatorizado, con bajo número de pacientes

Uso de recursos

NICE¹¹⁶ (julio 2018) recomienda el uso de Crizotinib en los pacientes con CPCNP metastásico y ROS-1 positivo a través de descuento impartido por "theCancerDrugsFund". Emplea los datos publicados en el año 2016.

Aceptabilidad

NCCN¹¹⁷ en su guía recomienda el uso de Crizotinib con categoría 2A. La guía ESMO¹¹⁸ recomienda el uso con categoría IIIA en la primera o segunda línea sistémica. La recomendación de la guía ASCO¹¹⁹ está basada en baja calidad de evidencia con una fuerza débil.

¹¹⁶ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta529>

¹¹⁷ Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

¹¹⁸ Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

¹¹⁹ Nasser Hanna, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, Paul J. Hesketh, Ishmael Jaiyesimi, Natasha B. Leighl, Gregory J. Riely, Joan H. Schiller, Bryan J. Schneider, Thomas J. Smith, Joan Tashbar, William A. Biermann, and Gregory Masters. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 2017 35:30, 3484-3515

RECOMENDACIÓN CRIZOTINIB CON TRANSLOCACION ROS-1 PRESENTE EN PRIMERA LÍNEA Y PREVIAMENTE TRATADOS

Se recomienda el uso de Crizotinib en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-2) con presencia de translocación ROS-1.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Comentario de expertos:

-Debido a la baja proporción de pacientes con este tipo de translocaciones es difícil hacer ensayos comparativos en este grupo de pacientes por lo que es probable que no haya mejor evidencia disponible. Sin embargo el impacto clínico es significativo.

Calidad de evidencia: Baja

INHIBIDORES BRAF (BRAFi)

La mutación V600E en el gen BRAF es observada entre el 1 a 2 % de las personas con adenocarcinoma de pulmón. Su presencia genera la activación constitutiva de la vía de las MAP quinasas estimulando la proliferación tumoral. Dada la baja frecuencia es incierto el comportamiento clínico de este grupo de pacientes.

Dabrafenib+Trametinib

La tecnología

Dabrafenib es un potente y selectivo inhibidor competitivo reversible de la quinasa BRAF y Trametinib (Mekinist; GSK1120212) es un inhibidor alostérico de la quinasa 1 regulada por señales extracelulares activadas por mitógenos 1 y 2 (MEK1 y MEK2) que se encuentran río abajo en esta vía de traducción de señales.

1) Tratamiento de primera y líneas subsiguientes

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 9 y 10)

Eficacia

No hay ensayos de fase III o II comparativos, por lo que la evidencia proviene del estudio fase II BRF113928¹²⁰¹²¹¹²² no aleatorizado, multicéntrico e internacional que evaluó la actividad antitumoral de Dabrafenib asociado a Trametinib en 57 pacientes con CPCNP con mutación BRAF V600E que

¹²⁰Planchard D et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 May;17(5):642-50. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2. Epub 2016 Apr 11.

¹²¹Planchard D et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):984-993. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2. Epub 2016 Jun 6.

¹²²Planchard D et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1307-1316. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4. Epub 2017 Sep 11.

progresaron luego de al menos una terapia previa (cohorte B) y 36 pacientes sin tratamiento previo (cohorte C). La cohorte A había recibido al menos una línea previa de tratamiento y fue tratada con dabrafenib monoterapia.

El punto final primario fue TRO. La cohorte B presentó una TRO, evaluada por comité independiente, de 66, 7% (IC95% 52, 9-78, 6%) y la cohorte C de 61, 1% (IC95% 43, 5-76, 9%). La mediana de duración de respuesta fue de 9, 8 meses (IC95% 6, 9-16) y no alcanzada en los pacientes de primera línea. La mediana de SLP fue de 10, 2 meses (IC95% 6, 9-16, 7) y no alcanzada en los pacientes de primera línea. En cuanto a la mediana de SVG fue de 18, 2 meses (IC95% 14, 3-NA) en la cohorte B y en la cohorte C de 24, 6 meses (IC95% 11, 7-NA).

Seguridad

El 61% de los pacientes de la cohorte B experimentó algún EA serio; en la cohorte C, el 58%. En los pacientes de segunda línea, los EA serios más frecuentes fueron: pirexia (15,79%), disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (7%), anemia (5,26%) y náuseas (5,26%). En la cohorte C fueron pirexia (11%), disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (8,3%) e hipotensión (5,56%).

Tabla Resumen de hallazgos 9 y 10

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP y mutación BRAF V600, es Dabrafenib asociado a Trametinib vs quimioterapia efectivo y seguro?

Bibliografía:

-Primera línea: Planchard D. y col (2017)

Calidad de evidencia							Impacto	Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida global (seguimiento: mediana 15.9 meses)									
1	estudios observacionales	no es serio ^{a, b}	no es serio	no es serio ^c	no es serio ^d	ninguno	N=36 Mediana de 24, 6 meses (IC95% 11, 7-NA)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 15.9 meses)									
1	estudios observacionales	no es serio ^{a, c}	no es serio	no es serio ^c	no es serio ^a	ninguno	Mediana de 10, 9 meses (IC95% 7, 0-16, 6) por investigador. Mediana de 14, 6 meses (IC95%7-22, 1) por comité evaluador independiente (CEI). Las diferencias en la SLP entre investigador y el CEI se deben a observaciones censuradas para el CEI (5 pacientes que fueron evaluados por los investigadores que tenían enfermedad progresiva tenían valores para la supervivencia libre de progresión cerca de las medianas). El CEI no evaluó las últimas exploraciones para estos pacientes como enfermedad progresiva, y los pacientes no tuvieron ningún estudio posterior. La SLP fue censurada cuando iniciaron terapia postprogresión (indicada por los investigadores luego de determinar la progresión)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
TRO (seguimiento: mediana 15.9 meses)									
1	estudios observacionales	no es serio ^{a, b, c}	no es serio	no es serio ^c	no es serio	ninguno	64% (IC95% 46-79%)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
EA discontinuación seguimiento: mediana 15.9 meses)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio ^c	no es serio	ninguno	EA serios 69%. Los más frecuentes: pirexia (11%), aumento de transaminasas (11%), HTA (11%), vómitos (8%), disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, hiponatremia, hipotensión (6%). 22% presentaron EA que llevaron a la interrupción permanente	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

IC:Intervalo de confianza ;HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

- a. Estudio abierto, de una sola rama, no aleatorizado, con bajo número de pacientes
- b La SVG fue un punto final secundario.
- c. La SLP fue un desenlace secundario

-Previamente tratados: Planchard D. y col (2016)

Calidad de evidencia							Impacto	Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida global (seguimiento: mediana 16.2 meses)									
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	N=57 Mediana de 18, 2 meses (IC95% 14, 3-NA)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 11.6 meses)									
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Mediana de SLP fue de 9, 7 meses (IC95% 6, 9-19, 6)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
TRO (seguimiento: mediana 11.6 meses)									
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	66.7% (IC95% 52.9-78.6%)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
EA (seguimiento: mediana 11.6 meses)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	EA serios: 49%. Los mas frecuentes: piroxia (15, 79%), neutropenia (9%), hyponatremia (7%), anemia (5%), estado confusional, náuseas (4%).	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Estudio abierto, de una sola rama, no aleatorizado, con bajo número de pacientes

Uso de recursos

pERC¹²³ no recomienda el reembolso de Dabrafenib más Trametinib en pacientes con CPCNP avanzado con u mutación BRAF V600 y que han sido tratados previamente con quimioterapia.

Aceptabilidad

NCCN ¹²⁴ recomienda la terapia combinada en primera línea para pacientes con CPCNP y mutación BRAF V600E así como también monoterapia con Dabrafenib o Vemurafenib en aquellos con intolerancia a la terapia combinada. En aquellos que recibieron una primera línea con quimioterapia y progresaron, esta guía también recomienda la combinación como terapia subsecuente.

Para la guía de ESMO¹²⁵ los pacientes con CPCNP avanzado con mutación BRAF V600 deben exponerse en primera o segunda línea a la inhibición de BRAF- MEK usando Dabrafenib y Trametinib [III, A; Puntuación ESMO-MBCS v1.1: 2].

¹²³ Final Recommendation for Dabrafenib (Tafinlar) and Trametinib (Mekinist) for NSCLC pERC Meeting: August 17, 2017: pERC Reconsideration Meeting; October 19, 2017 © 2017 pCODR | PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW

¹²⁴ Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

¹²⁵ Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

RECOMENDACIÓN BRAFⁱ

Se recomienda el uso de Dabrafenib+Trametinib en pacientes con CPCNP y buen estado funcional (PS 0-2) con mutación BRAF presente.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Comentario de expertos:

-Debido a la baja proporción de pacientes con este tipo de translocaciones es difícil hacer ensayos comparativos en este grupo de pacientes por lo que es probable que no haya mejor evidencia disponible. Sin embargo el impacto clínico es significativo.

Calidad de evidencia: Baja

ANTIANGIOGÉNICOS

Nintedanib

La tecnología

Nintedanib es una pequeña molécula inhibidora de tirosina-quinasa. Bloquea 3 clases de receptores que promueven la angiogénesis y el crecimiento tumoral: receptores del factor de crecimiento endotelial vascular; receptores de factor de crecimiento de fibroblastos y los receptores de factor de crecimiento derivados de plaquetas α y β .

Tratamiento de segunda línea

Resumen de hallazgos (ver tabla de resumen 11)

Eficacia

La evidencia proviene de un ECA fase III, el LUME-Lung 1¹²⁶¹²⁷. Se trató de un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego que comparó Nintedanib asociado a docetaxel contra docetaxel con placebo. Se enrolaron 1314 pacientes con CPCNP estadio IIIB -IV o recurrente que progresaron a un régimen de quimioterapia previo y ECOG hasta 1. Los participantes fueron estratificados según ECOG, exposición previa a Bevacizumab, histología (adenocarcinoma –escamoso) y la presencia de metástasis en SNC. Los pacientes en el grupo Nintedanib que habían recibido al menos 4 ciclos con docetaxel podían continuar con Nintedanib solo.

Aproximadamente el 50% de los pacientes enrolados tenían el subtipo adenocarcinoma (658; 322 Nintedanib+docetaxel; 306 docetaxel+placebo) y un 18 % de éstos habían recibido una primera línea

¹²⁶Reck M et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):143-55. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2. Epub 2014 Jan 9.

¹²⁷Gottfried M et al. Efficacy and Safety of NintedanibPlus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. *Target Oncol.* 2017 Aug;12(4):475-485. doi: 10.1007/s11523-017-0517-2.

basada en platino- pemetrexed. Solamente un 0,9% en la rama experimental y un 0,6% en la rama control utilizaron terapia con pemetrexed sin agente platinante asociado. El estado de mutaciones en el EGFR no fue recolectado, si bien la compañía aportó datos retrospectivos y confidenciales a la agencia NICE.

El punto final primario fue la SLP mientras la SVG, seguridad y calidad de vida fueron secundarios. Hubo una modificación en el plan de análisis del estudio, para validar hipótesis generadas tras analizar el estudio LUME-Lung 2¹²⁸. Este estudio identificó un subgrupo de pacientes que se beneficiaría de Nintedanib: aquellos que progresaron dentro de los primeros 9 meses de tratamiento con primera línea y pacientes con adenocarcinoma.

Debido a que Nintedanib en combinación con docetaxel está solamente aprobado para el subtipo adenocarcinoma solamente este subgrupo será considerado para la evaluación.

La mediana de SLP en la cohorte total del grupo experimental fue mayor (3,5 meses) comparada con el grupo control (2,7 meses) con un HR de 0,79 (IC95% 0,68-0,92; p=0,0019). En cuanto al subgrupo adenocarcinoma, en la fecha de cierre de febrero del año 2013 y con una mediana de seguimiento de 31,7 meses, la diferencia entre los brazos fue de 4,2 vs 2,8 meses (HR: 0,77; IC95% 0,62-0,96; p=0,0193). Los subgrupos con metástasis en SNC (7,4%) y exposición previa a Bevacizumab (<10%) fueron pequeños para sacar conclusiones. En el subgrupo definido como adenocarcinoma con enfermedad progresiva dentro de los 9 meses del inicio de la quimioterapia de primera línea (N=346), la SLP fue mayor con Nintedanib (mediana 4,2 vs 1,5 meses) que con docetaxel solo. El HR fue de 0,68 (IC95% 0,54-0,84; p=0,0005).

La SVG final (febrero 2013) en los pacientes con adenocarcinoma fue mejor en el grupo tratado con Nintedanib más docetaxel (mediana 12,6 meses vs 10,3). El HR fue de 0,83 (IC95% 0,70-0,99; p=0,036). En cuanto los otros subgrupos evaluados, también se evidenció un beneficio en SVG en los 405 pacientes con adenocarcinoma que habían progresado dentro de los 9 meses de la primera línea (mediana 10,9 vs 7,9 meses; HR: 0,75; IC95% 0,60-0,92; p=0,0073). No se observaron diferencias significativas en este objetivo secundario en el total de la población del estudio (mediana 10,1 vs 9,1 meses; HR: 0,94; IC95% 0,83-1,05) ni en el subgrupo escamoso (HR: 1,01; IC95% 0,85-1,21).

Seguridad

Los EA más frecuentes fueron diarrea (todos los grados, 42,3% vs, 8%; grado ≥3, 6,6% vs 2,6%), aumentos en alanina-aminotransferasa (todos los grados, 28,5% vs 8,4%; grado ≥3, 7,8% vs 0,9%), náuseas (todos los grados, 24,4% vs 18%; grado ≥3, 0,8 versus 0,9%), aumentos en la aspartato-aminotransferasa (todos los grados, 22,5 vs 6,6%]; grado ≥3, 3,4 vs 0,5%), disminución del apetito

¹²⁸Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN³, Aren OR, Ahn MJ, Tiangco B, Voccia I, Pawel JV, Kovcin V, Agulnik J, Gaschler-Markefski B, Barrueco J, Sikken P, Schloss C, Kim JH: LUME-Lung 2 Study group. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): A randomized, double-blind, phase III trial. Lung Cancer. 2016 Dec;102:65-73. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.10.011. Epub 2016 Oct 27.

(todos los grados, 22, 2 vs 15, 6%; grado ≥ 3 , 1, 4 vs 1, 2%); y vómitos (todos los grados, 16, 9 vs 9, 3%; grado ≥ 3 , 0, 8 vs 0, 5%).

La proporción de pacientes que debieron discontinuar en forma permanente el tratamiento debido a un EA fue similar entre los grupos (22, 7 y 21, 7%). Los EA que llevaron a la muerte no relacionados con progresión de enfermedad fueron más frecuentes en el grupo experimental (5, 4 vs 3, 8%).

Tabla Resumen de hallazgos 11

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP, histología de adenocarcinoma y progresados a una primera línea, Nintedanib asociado a docetaxel es efectivo y seguro vs docetaxel?

Bibliografía: LUME-Lung 1

Nº de estudios	Diseño de estudio	Calidad de evidencia					Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nintedanib+docetaxel	doce-taxel	Relati-vo IC(95%)	Absolu-to (IC95%)		
Sobrevida global subgrupo adenocarcinoma (seguimiento: mediana 31.7 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	259/322 (80.4%)	276/336 (82.1%)	HR 0.83 (0.70 a 0.99)	61 menos por 1,000 (de 121 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión subgrupo adenocarcinoma												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	152/277 (54.9%)	180/285 (63.2%)	HR 0.77 (0.62 a 0.96)	95 menos por 1,000 (de 170 menos a 15 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA grado ≥ 3												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	204/652 (31.3%)	174/6655 (26.6%)	RR1.886 (0.99 a 1.408)	48 más por 1,000 (de 3 menos a 106 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA diarrea grado ≥ 3												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	42/652 (6.4%)	17/655 (2.6%)	RR 2.48 (1.43 a 4.31)	38 más por 1,000 (de 11 más a 86 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA Neutropenia												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	79/652 (12.1%)	79/655 (12.1%)	RR 1.00 (0.75 a 1.35)	0 menos por 1,000 (de 30 menos a 42 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

Neutropenia febril

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	46/652 (7.1%) ^b	31/655 (4.7%)	RR 1.49 (0.96 a 2.32)	23 más por 1,000 (de 2 menos a 62 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Sobrevida global población global (seguimiento: mediana 31.7 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	-/655 (0.0%) ^b	-/659 (0.0%) ^b	HR 0.94 (0.84 a 1.06)	NE	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión población total (seguimiento: mediana 7.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/565 (0.0%) ^b	-/569 (0.0%) ^b	HR 0.79 (0.68 a 0.92)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE: no estimable

Explicaciones

- El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.
- No se dispone del número de eventos

Valores y preferencias

Se evaluó la calidad de vida mediante 3 cuestionarios: EQ-5D, EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13¹²⁹. Se midieron en la visita de selección, a intervalos de 21 días durante el tratamiento, al final del tratamiento y en la primera visita de seguimiento. Los investigadores no encontraron diferencias en el estado de salud global, la calidad de vida o calidad de vida relacionada con la salud auto-reportada para tiempo hasta el deterioro por tos, disnea o dolor. Las puntuaciones de calidad de vida relacionadas con la salud en el momento de la asignación al azar estaban disponibles para toda la población del ensayo excepto para el subgrupo de adenocarcinoma. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en 3 ítems individuales de dolor ('tener dolor'; $p = 0,0332$, 'dolor en el pecho' ; $p = 0,0196$ y 'dolor en el brazo y el hombro' ; $p = 0,0004$) a favor de Nintedanib más docetaxel, mientras que el tiempo hasta el deterioro de la diarrea fue significativamente más corto con Nintedanib más docetaxel.

Uso de recursos

NICE¹³⁰ recomienda Nintedanib en combinación con docetaxel como una opción para el tratamiento de adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado, metastásico o recurrente que progresó a quimioterapia de primera línea, solo si la compañía proporciona Nintedanib con el descuento acordado en el esquema de acceso de pacientes. El Comité acordó que el ICER probablemente esté por debajo de £ 50,000 por QALY. El Comité concluyó que Nintedanib combinado con docetaxel cumpliría con los criterios para ser considerados como un tratamiento que extiende el final de vida.

¹²⁹Novello S, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B², Griebisch I, Palmer M, Reck M; LUME-Lung 1 Study Group. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Feb;51(3):317-26. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.015. Epub 2014 Dec 17.

¹³⁰Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. Published: 22 July 2015 nice.org.uk/guidance/ta347

El consorcio escocés¹³¹ recomienda el uso de Nintedanib bajo las mismas condiciones que NICE.

La agencia alemana (IQWiG)¹³² evalúa el LUME-Lung 1 definiéndolo de bajo riesgo de sesgo a nivel del estudio pero con alto riesgo en cuanto a los desenlaces, a excepción de la SVG, debido a la diferencia en la exposición a las intervenciones (Nintedanib 4, 3 vs Placebo 3 meses). En cuanto a su uso concluye que hay un agregado de beneficio (menor) en aquellos pacientes sin lesiones en SNC.

Aceptabilidad

La guía ESMO¹³³ sugiere que la combinación de docetaxel y Nintedanib se debe considerar como una opción de segunda línea en pacientes con adenocarcinoma, especialmente en aquellos que progresan dentro de los 9 meses posteriores al inicio de la quimioterapia de primera línea (II, B).

Las guías de NCCN y ASCO no evalúan esta intervención probablemente debido a que Nintedanib no se encuentra autorizado por la FDA.

RECOMENDACIÓN NINTEDANIB ASOCIADO A DOCETAXEL EN SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON CPCNP ESTIRPE ADENOCARCINOMA

Se sugiere el uso asociado a docetaxel en pacientes con CPCNP, solamente con histología de adenocarcinoma en el caso de Nintedanib, y buen estado funcional (PS 0-1), progresados a una primera línea basada en agentes platinantes.

Fuerza de recomendación: Condicional

Comentarios de expertos:

-El tamaño en el efecto sobre SLP y SVG no impresiona clínicamente significativo a expensas de una mayor frecuencia de efectos adversos. Otras opciones disponibles son preferibles a pesar de no haber ensayos comparativos.

Calidad de evidencia: Alta

Ramucirumab

La tecnología

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano. Bloquea el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR2) que juega un rol importante en la neoformación vascular tumoral. Se administra en dosis de 10 mg/kg en infusión en 60 minutos cada tres semanas.

Tratamiento de segunda línea

¹³¹ Disponible en : <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nintedanib-ofev-fullsubmission-107615/>

¹³² Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Nintedanib -- Benefit Assessment According to §35a Social Code Book 4 [Internet]. Version 1.0. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2015 Mar 30. Extract of Dossier Assessment No. A15-01. disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385738/>

¹³³ S. Novello et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 27, Issue suppl_5, 1 September 2016, Pages v1-v27, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw326>

Resumen de hallazgos (ver Tabla de resumen de hallazgos 12)

Eficacia

Hay 1 estudio que evaluó la eficacia de Ramucirumab en combinación con docetaxel comparado con docetaxel en pacientes con CPCNP estadio IV que progresaron con o luego de quimioterapia basada en platino: el estudio REVEL¹³⁴ (n=1253).

El estudio REVEL se trata de un ECA doble ciego, multicéntrico; su punto final primario fue la SVG. Los objetivos secundarios fueron SLP, TRO, tasa de control de la enfermedad, seguridad y calidad de vida según la Escala de síntomas de cáncer de pulmón (LCSS) y el cuestionario de salud EQ-5D. En la población total, la terapia experimental produjo una mejoría en la SVG de 1, 4 meses (mediana de 10.5 meses versus 9.1 meses) (HR: 0, 86; IC95% 0, 75-0, 98; p=0, 023) y de la SLP de 1, 5 meses (mediana de 4.5 versus 3.0 meses; HR: 0, 76; IC95% 0, 68-0, 86).

En cuanto al efecto según subtipo histológico, si bien no fue un subgrupo estratificado y no se planificó para tener poder estadístico, en la publicación del 2014 se observó mejoría en la SLP en pacientes con carcinoma no escamoso (N=465/447) y con carcinoma escamoso (N=157/151). Posteriormente una publicación¹³⁵ agrupa y analiza a aquellos con el subtipo adenocarcinoma (N=377/348) encontrando una diferencia estadísticamente significativa en SVG (mediana 11, 2 meses vs 9, 8 meses; HR: 0, 83 ;IC95% 0, 69-0, 99), mientras que aquellos pacientes con tumores no escamosos diferentes a adenocarcinoma (N=74/78) y en aquellos con histología escamosa no hubo beneficio en este objetivo con el empleo de Ramucirumab.

Seguridad

Con mayor frecuencia los pacientes del grupo experimental debieron discontinuar tratamiento debido a EA en comparación con el tratamiento control (9, 25 % vs 5, 2%) y tuvieron mayor frecuencia de EA grado 3 o mayor (79% vs 72%). El número de muertes debidas a eventos adversos fueron similares entre los grupos. Los EA serios más frecuentes fueron fatiga, neutropenia y neutropenia febril sin diferencia en la frecuencia entre ambas ramas (43% vs 42%).

Tabla Resumen de hallazgos 12

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP, progresados a primera línea, Ramucirumab asociado a docetaxel es efectivo y seguro vs docetaxel?

Bibliografía: REVEL

¹³⁴Garon EB. Et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 23; 384 (9944):665-73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X. Epub 2014 Jun 2.

¹³⁵ Paz-Ares, Luis G. et al. Treatment outcomes by histology in REVEL: A randomized phase III trial of Ramucirumab plus docetaxel for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, Volume 112, 126 – 133. 2017

Nº de estudios	Calidad de evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ramucirumab+ docetaxel	docetaxel	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana Ramucirumab 9.5 meses-docetaxel 8.8 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	42/628 (6.7%)	45/625 (7.2%)	HR 0.86 (0.75 a 0.98)	10 menos por 1,000 (de 17 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana Ramucirumab 9.5 meses-docetaxel 8.8 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	383/628 (61.0%)	474/625 (75.8%)	HR 0.76 (0.68 a 0.85)	98 menos por 1,000 (de 139 menos a 57 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
TRO (seguimiento: mediana Ramucirumab 9.5 meses-docetaxel 8.8 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	144/628 (22.9%)	85/625 (13.6%)	OR 1.89 (1.4 a 2.54)	93 más por 1,000 (de 46 más a 150 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA ≥3(seguimiento: mediana Ramucirumab 9.5 meses-docetaxel 8.8 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	495/627 (78.9%)	444/618 (71.8%)	RR 1.10 (1.03 a 1.17)	72 más por 1,000 (de 22 más a 122 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Discontinuación tratamiento por EA (seguimiento: mediana Ramucirumab 9.5 meses-docetaxel 8.8 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	58/627 (9.3%)	32/618 (5.2%)	RR 1.79 (1.18 a 2.71)	41 más por 1,000 (de 9 más a 89 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Neutropenia febril (seguimiento: mediana Ramucirumab 9.5 meses-docetaxel 8.8 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	100/627 (15.9%)	62/618 (10.0%)	RR 1.59 (1.18 a 2.14)	59 más por 1,000 (de 18 más a 114 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Fatiga grado ≥3 (seguimiento: mediana Ramucirumab 9.5 meses-docetaxel 8.8 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	88/627 (14.0%)	65/618 (10.5%)	RR 1.33 (0.99 a 1.80)	35 más por 1,000 (de 1 menos a 84 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Neutropenia grado ≥3(seguimiento: mediana Ramucirumab 9.5 meses-docetaxel 8.8 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	306/627 (48.8%)	246/618 (39.8%)	RR 1.23 (1.08 a 1.39)	92 más por 1,000 (de 32 más a 155 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.

Valores y preferencias

Se realizó un análisis de calidad de vida en el estudio REVEL mediante el cuestionario LCSS (Lung Cancer Symptom Scale) que fue publicado por Perol y col¹³⁶. El LCSS evalúa 6 elementos de sínto-

¹³⁶ Perol M. et al. Quality of liferesultsfromthephase 3 REVEL randomizedclinical trial of Ramucirumab -plus-docetaxel versus placebo -plus-docetaxel in advanced/metastatic non-smallcelllungcancerpatientswithprogressionafterplatinum-basedchemotherapy. Lung Cancer. 2016 Mar;93:95-103. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.01.007. Epub 2016 Jan 19

mas específicos del cáncer de pulmón (pérdida de apetito, fatiga, tos, disnea, hemoptisis y dolor) y 3 ítems globales (síntomas de angustia, dificultades con actividades diarias y calidad de vida). Cada ítem se mide mediante una escala análoga de color. Se calcula un puntaje de síntomas (ASBI, la media de los 6 ítems síntomas) y uno total LCSS (la media de los 9 ítems).

En todas las evaluaciones, el cumplimiento de la LCSS fue de aproximadamente el 75% y equilibrado a través de las ramas. El promedio de la puntuación total LCSS de la línea de base fue de 27, 3 mm (17, 08 mm) en la terapia experimental y de 29, 6 mm (17, 59 mm) en la rama control. A los 30 días de seguimiento, la media (desvío estándar) del puntaje LCSS total fue de 32, 0 (19, 03) con el uso de Ramucirumab y de 32, 5 (19, 87) en el brazo con placebo. No se mostró una diferencia estadísticamente significativa entre las ramas de tratamiento para el análisis del tiempo hasta el deterioro de los síntomas registrados. El agregado de Ramucirumab a docetaxel no afectó la calidad de vida del paciente, síntomas o funcionamiento.

Uso de recursos

Según NICE¹³⁷, Ramucirumab en combinación con docetaxel no se recomienda dentro de su autorización de comercialización para el tratamiento de CPCNP localmente avanzado o metastático en adultos cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento con platino.

El ICER para Ramucirumab más docetaxel en comparación con docetaxel solo, para la totalidad de la población, fue £ 195, 000 por QALY ganado.

Aceptabilidad

En la guía NCCN¹³⁸, Ramucirumab asociado a docetaxel es una opción para todos los subtipos histológicos como terapia de segunda línea (categoría 2B) y en la guía de ESMO¹³⁹, esta combinación representa también una opción de tratamiento para los pacientes con CPCNP que progresaron después de una terapia anterior con PS 0-2 (categoría IB).

RECOMENDACIÓN RAMUCIRUMAB ASOCIADO A DOCETAXEL EN SEGUNDA LÍNEA

Se sugiere el uso asociado a docetaxel en pacientes con CPCNP, solamente con histología de adenocarcinoma en el caso de Nintedanib, y buen estado funcional (PS 0-1), progresados a una primera línea basada en agentes platinantes.

Fuerza de recomendación: Condicional

Comentarios de expertos:

¹³⁷Ramucirumab for previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA403). Technology appraisal guidance Published: 24 August 2016. Disponible en: <http://nice.org.uk/guidance/ta403>

¹³⁸National Comprehensive Cancer Network. Non-small Cell Lung Cancer. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf.

¹³⁹Planchard D. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy275 Published online 3 October 2018; updated 26 January 2019

-El tamaño en el efecto sobre SLP y SVG no impresiona clínicamente significativo a expensas de una mayor frecuencia de efectos adversos. Otras opciones disponibles son preferibles a pesar de no haber ensayos comparativos.

Calidad de evidencia: Alta

Bevacizumab

La tecnología

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal murino de administración endovenosa que se une selectivamente al VEGF-A bloqueando la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y -2. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce la regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual inhibiendo la neovascularización y el crecimiento del tumor. La dosis recomendada es 15 mg/kg cada 3 semanas.

Tratamiento de mantenimiento luego de una primera línea en CPCNP no escamosos

Resumen de hallazgos

- 1) Bevacizumab vs tratamiento de soporte

Eficacia

Dos ECA de fase III evaluaron la eficacia y seguridad del agregado de Bevacizumab a un doblete de quimioterapia basada en platino como primera línea en pacientes con CPCNP de histología no escamosa.

La publicación de Sandler y col¹⁴⁰, 2006 (ECOG 4955) con 878 pacientes demostró que el agregado de Bevacizumab a carboplatino y paclitaxel con la continuación del antiangiogénico en comparación a la observación, mejoró la SVG (12, 3 versus 10, 3 meses; HR: 0, 79; p=0, 003), la SLP (6, 2 versus 4, 5 meses; HR= 0, 66; p < 0, 001) y la tasa de respuesta (35% versus 15%) con mayor toxicidad estadísticamente significativa. El otro ensayo es de Soria J.C¹⁴¹ y col 2011, fue un ECA de fase II que comparo esta estrategia en 85 pacientes siendo el objetivo primario la TRO.

En la actualización se halló un metaanálisis¹⁴² del año 2018 de adecuada calidad (SIGN). Los autores realizaron la búsqueda hasta mayo del 2017, encontrando 5 ensayos con un total de 1486 pacientes, dos de ellos de - III y 3 de fase II. Uno de los ensayos, publicado en el 2004, que involucró un total de 99 pacientes, incluyó participantes con histología escamosa y una rama con Bevacizumab a una dosis de 7, 5 mg/kg. Dos ensayos de los seleccionados se llevaron a cabo sobre población asiática

¹⁴⁰ Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006 Dec 14;355(24):2542-50. Erratum in: N Engl J Med. 2007 Jan 18;356(3):318

¹⁴¹ Soria J, Márk Z, Zatloukal P, Szima B, Albert I, Juhász E, Pujol J, Kozielski J, Baker N, Smethurst D. Randomized phase II study of dulanermin in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2011; 29:4442-4451.

¹⁴² Han S, Hong Y, Liu T, Wu N, Ye Z. The efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with versus without bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Dec 23;9(18):14619-14629. doi: 10.18632/oncotarget.23657. eCollection 2018 Mar 6.

(N=456). La SLP fue mayor en aquellos que recibieron Bevacizumab en comparación a la observación (HR: 0,57; IC95% 0,46–0,71, $p < 0,01$; $I^2 = 56\%$,). Cuando se analizó el grupo no asiático no se observó heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). La SVG también se vio favorecida con el empleo de Bevacizumab (HR: 0,81; IC95% 0,71–0,92, $p < 0,01$; $I^2 = 0\%$).

Seguridad

En el metaanálisis seleccionado (Han y col, 2018) las muertes relacionadas al tratamiento fueron mayores para Bevacizumab (RR: 2,96; IC95% 1,46–5,99, $p = 0,003$) que para el soporte clínico, en el análisis del subgrupo no asiático siguieron siendo más frecuentes las muertes en el grupo que utilizó Bevacizumab (RR: 3,09; IC95% = 1,43–6,66, $p = 0,004$) como mantenimiento.

2) Bevacizumab vs Pemetrexed

Eficacia

Esta comparación fue evaluada en dos ensayos de fase III aleatorizados, donde el esquema de inducción de quimioterapia fue distinto en ambos brazos:

El ensayo randomizado fase III abierto PRONOUNCE¹⁴³ de Zinner y col, 2015 comparó terapia de inducción con carboplatino+Pemetrexed seguido de mantenimiento con Pemetrexed versus carboplatino + paclitaxel + Bevacizumab seguido de mantenimiento con Bevacizumab. No hubo diferencias estadísticamente significativa entre las ramas en los puntos finales de eficacia, siendo mayor la incidencia de toxicidad hematológica (anemia y trombocitopenia) en la rama que empleó Pemetrexed y mayor neuropatía, alopecia y neutropenia (G3-4) en la rama combinada con Bevacizumab.

El ensayo de Galletta y col 2015¹⁴⁴, reclutó 118 pacientes y tuvo como objetivo primario calidad de vida luego de 12 semanas de mantenimiento medido por EQ5D-1 y EQ5D-VAS, mientras que los objetivos de eficacia (SVG, SLP y TRO) fueron secundarios. Las ramas fueron cisplatino 75 mg/m² con Pemetrexed 500 mg/m² c/21 días por 6 ciclos seguido de mantenimiento con Pemetrexed y carboplatino AUC 6 con paclitaxel 200 mg/m² más Bevacizumab 15mg/kg c/21 días por 6 ciclos seguido de mantenimiento con Bevacizumab. No hubo diferencias en la calidad de vida para la comparación.

¹⁴³ Ralph G. Zinner, MD, Coleman K. Obasaju, MD, PhD, David R. Spigel, MD, Robert W. Weaver, MD, J. Thaddeus Beck, MD, David M. Waterhouse, MD, MPH, Manuel R. Modiano, MD, Borys Hrinchenko, MD, PhD, Petros G. Nikolinakos, MD, Jingyi Liu, PhD, Andrew G. Koustenis, BPharm, Katherine B. Winfree, PhD, Symantha A. Melemed, PhD, Susan C. Guba, MD, Waldo I. Ortuzar, MD, Durisala Desai, PhD, Joseph A. Treat, MD, Ramaswamy Govindan, MD, and Helen J. Ross, MD. PRONOUNCE: Randomized, Open-Label, Phase III Study of First-Line Pemetrexed + Carboplatin Followed by maintenance Pemetrexed versus Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10: 134–142. DOI: 10.1097/JTO.000000000000366. PMID: 25371077

¹⁴⁴ Domenico Galetta, Saverio Cinieri, Salvatore Pisconti, Vittorio Gebbia, Alessandro Morabito, Nicola Borsellino, Evaristo Maiello, Antonio Febbraro, Annamaria Catino, Pietro Rizzo, Michele Montrone, Andrea Misino, Antonio Logroscino, Daniele Rizzi, Massimo Di Maio, Giuseppe Colucci. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2014.12.002>

En la búsqueda actualizada no se encontraron nuevos ensayos clínicos sin embargo una revisión sistemática publicada en el 2016 con adecuada calidad (SIGN)¹⁴⁵ metaanalizó los ensayos que emplearon como conductas de mantenimiento a Pemetrexed y Bevacizumab. Los autores calificaron a la calidad de evidencia según GRADE como baja para la comparación Pemetrexed vs Bevacizumab. Pemetrexed no demostró mejoría en la SLP (HR: 0,96; IC95% 0,73-1,26, p=0,752; I²=35,8%, p=0,212, 2 ECA) ni en la SVG (HR: 1,03; IC95% 0,83-1,12, p=0,763; I²=0, p=0,580, 2 ECA) en comparación con Bevacizumab.

Seguridad

En el ensayo PRONOUNCE de Zinner y col, 2015 fue mayor la incidencia de toxicidad hematológica (anemia y trombocitopenia) en la rama que empleó Pemetrexed y mayor neuropatía, alopecia y neutropenia (G3-4) en la rama combinada con Bevacizumab.

En el metaanálisis de HU X. y col (2018), la frecuencia de los eventos adversos de grado 3-4 no fue diferente en el análisis conjunto de Pemetrexed vs Bevacizumab (HR: 0,79; IC95% 0,49-1,29, p=0,343; I²=65,7, p=0,088).

3) Bevacizumab vs Bevacizumab asociado a Pemetrexed

Eficacia

Dos ensayos contemplaron esta comparación:

El ensayo aleatorizado POINTBREAK¹⁴⁶, fase III y abierto, comparó carboplatino asociado a paclitaxel y Bevacizumab seguido de mantenimiento con Bevacizumab versus carboplatino con Pemetrexed y Bevacizumab seguido de mantenimiento con ambos. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el punto final primario SVG con una mejoría en SLP absoluta de 1,6 meses estadísticamente significativa. Dado el diseño de este estudio, no se pudo determinar la contribución de cada agente así como tampoco tuvo poder estadístico suficiente para establecer la equivalencia entre ambas ramas.

Barlesi F. y col reportaron en resultados del ensayo AVAPERL^{147,148}, diseñado para comparar la terapia de mantenimiento con la combinación de Pemetrexed + Bevacizumab vs Bevacizumab luego de

¹⁴⁵ Hu X, Pu K, Feng X, Wen S, Fu X, Guo C, et al. (2016) Role of Gemcitabine and Pemetrexed as Maintenance Therapy in Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE 11(3):e0149247. doi:10.1371/journal.pone.0149247

¹⁴⁶ Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, Hermann RC, Jotte RM, Beck T, Richards DA, Guba SC, Liu J, Frimodt-Moller B, John WJ, Obasaju CK, Pennella EJ, Bonomi P, Govindan R. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013 Dec 1;31(34):4349-57. doi: 10.1200/JCO.2012.47.9626. Epub 2013 Oct 21. PMID:24145346

¹⁴⁷ Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, Ahn MJ, Aerts JG, Gorbunova V, Vikström A, Wong EK, Perez-Moreno P, Mitchell L, Groen HJ. Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO2208g). J Clin Oncol. 2013 Aug 20;31(24):3004-3011. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23835708

¹⁴⁸ Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, Chella A, Kim JH, Ahn MJ, Reck M, Pazzola A, Kim HT, Aerts JG, Morando C, Loundou A, Groen HJ, Rittmeyer A. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after firstline cisplatin-pemetrexed-

un tratamiento de inducción con cisplatino + Pemetrexed + Bevacizumab. Se demostró una SLP favorable a la rama experimental con una mediana de 3,7 vs 7,4 meses (HR: 0,48; IC95% 0,35-0,66; $p=0,001$) sin beneficio en SVG, con una mayor toxicidad pero sin un impacto significativo en la calidad de vida.

En la búsqueda actualizada no se encontraron nuevos ensayos clínicos pero el metaanálisis mencionado previamente (Hu X. y col) califica de baja a la calidad de evidencia según GRADE para la comparación de Pemetrexed con Bevacizumab vs Bevacizumab. En cuanto al análisis conjunto la combinación de Pemetrexed con Bevacizumab no fue beneficiosa para SVG (HR: 0,98; IC95% 0,85-1,12, $p=0,744$; $I^2=0,2$ ECA) así como tampoco cumplió los criterios estadísticos para la ventaja en SLP (HR: 0,71; IC95% 0,50-1,00, $p=0,051$; $I^2=81,5\%$, 2 ECA).

También se halló un metaanálisis¹⁴⁹ que realizó una búsqueda hasta octubre del 2016 evaluó el mantenimiento con Bevacizumab vs Bevacizumab más Pemetrexed. Los autores encontraron 3 ECA que enrolaron un total de 1302 pacientes, uno de ellos sobre población asiática. Los 3 ensayos seleccionados fueron multicéntricos con adecuados métodos de aleatorización pero solamente uno reportó la forma de asignación. Todos fueron ensayos abiertos sin embargo no fue informado en ninguno si se empleó comité ciego independiente. Los reportes de resultados fueron completos. En la valoración global de la evidencia según la metodología GRADE, esta fue baja para la SLP y moderada para la SVG. Si bien un beneficio en la SLP fue observado para el uso de la combinación (HR: 0,73; IC95% 0,63-0,83, $p<0,01$; $I^2=67\%$), no hubo ventaja en la SVG (HR: 0,97, IC95% 0,84-1,10, $p=0,66$; $I^2=0\%$).

Seguridad

Los eventos adversos grado 3-4 fueron más frecuentes en el uso de la combinación vs Bevacizumab (HR: 1,25; IC95% 1,08-1,45, $p=0,002$; $I^2=62,1\%$) en el metaanálisis de Hu X. y col. También en el metaanálisis de Shan y col (2018), estos tuvieron un aumento estadísticamente significativo para el uso conjunto de Pemetrexed con Bevacizumab (RR: 1,59, IC95% 1,07-2,36, $p=0,022$).

RECOMENDACIÓN BEVACIZUMAB MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON HISTOLOGÍA NO ESCAMOSA

Se sugiere el uso de Bevacizumab o Pemetrexed como agentes únicos, en los casos donde hayan sido seleccionados como terapia de primera línea, en el mantenimiento de pacientes con CPCNP, histología no escamosa y buen estado funcional (PS 0-1) que no hayan progresado luego de 4-6 ciclos de doblete con agente platinante.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2014 May 25(5):1044-52. doi: 10.1093/annonc/mdu098. Epub 2014 Feb 27. PMID:24585722

¹⁴⁹Feiyu Shan, Bo Zhang, Leitao Sun, Lufan Xie, Minhe Shen, and Shanming Ruan The Role of Combination Maintenance with Pemetrexed and Bevacizumab for Advanced Stage Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International.* Volume 2018, Article ID 5839081, 14 pages <https://doi.org/10.1155/2018/5839081>

PEMETREXED

La tecnología

Pemetrexed es un antifolato multi-target, cuya función es irrumpir en los procesos metabólicos dependientes de folatos esenciales para la replicación celular. Inhibe las enzimas timidilato sintetasa (TS), dihidrofolato reductasa (DHFR) y glicinamida ribonucleotido formiltransferasa (GARFT), involucradas en la síntesis de novo de timidina y purinas.

Se administra por vía endovenosa (en 10 minutos), a una dosis de 500 mg/m² cada 21 días. Con el fin de reducir la incidencia y severidad de reacciones cutáneas, se debe administrar un corticoide (equivalente a 4 mg de dexametasona dos veces al día) el día previo, el día del tratamiento y el posterior. Para reducir la toxicidad, los pacientes deben recibir además suplemento de ácido fólico o un complejo vitamínico que lo contenga (350 a 1000 mcg diarios), iniciando 7 días previos a la primera aplicación de Pemetrexed, continuando hasta 21 días posteriores a la última dosis. Deben recibir, también, una inyección intramuscular de vitamina B12 (1000 mcg) en la semana precedente a la primera dosis de Pemetrexed y luego cada 3 ciclos (aplicadas en el mismo día que se administra Pemetrexed).

1) Tratamiento de mantenimiento luego de una primera línea sin inmunoterapia en CPCNP no escamosos

Resumen de hallazgos

1) Pemetrexed agente único vs placebo

Eficacia

Esta estrategia fue evaluada en dos ensayos de fase III aleatorizados y multicéntricos:

El ensayo de Cileanu y col¹⁵⁰ publicado en 2009 evaluó la estrategia de continuación de terapia de mantenimiento con Pemetrexed luego de 4 ciclos de inducción comparada con placebo y mejor soporte de cuidado. Se reportó un beneficio en SLP y SVG a favor del uso de Pemetrexed.

Posteriormente Paz-Ares y col¹⁵¹ publicaron en 2012 el ensayo PARAMOUNT con un diseño similar al anteriormente descrito involucrando 939 pacientes. Se confirma el beneficio en SLP a favor del mantenimiento con Pemetrexed frente a mejor soporte de cuidado (mediana 4, 1 vs 2, 8 meses y un HR de 0, 62 estadísticamente significativo). La toxicidad fue mayor en la rama experimental princi-

¹⁵⁰ Cileanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, doubleblind, phase 3 study. *Lancet*. 2009 Oct 24;374(9699):1432-40

¹⁵¹ Paz-Ares, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):247-55. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70063-3. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22341744

palmente hematológica, la discontinuación por EA relacionados fue de 12% para el grupo Pemetrexed vs de 4% para placebo ($p=0,005$). La fatiga, de cualquier grado, fue la toxicidad más frecuentemente reportada (23,9% Pemetrexed vs 11,7% placebo, $p<0,001$).

En la publicación posterior¹⁵², con una mediana de seguimiento de 24 meses, Pemetrexed obtuvo una reducción ES de 22% en el riesgo de muerte (HR: 0,78; IC95% 0,64-0,96; $p=0,0195$) con una mediana de SVG para Pemetrexed de 13,9 meses vs de 11 meses para placebo. El beneficio se mantuvo en los subgrupos analizados (respuesta al tratamiento de inducción y PS), así como en los pacientes añosos (>70 años) quienes experimentaron similar toxicidad de bajo grado, con mayor porcentaje de anemia y neutropenia grado 3/4 pero sin incremento de incidencia de neutropenia febril en esta población.

Se efectuó una comparación cruzada¹⁵³ entre dos ensayos fase III (JMDB Scagliotti y col, 2008 y PARAMOUNT Paz-Ares y col., 2012) en la cual no hubo diferencias estadísticamente significativa en SLP y SVG empleando 4 o 6 ciclos de inducción. Esta publicación tuvo como segundo objetivo evaluar la eficacia entre 6 ciclos de inducción seguido de terapia de 2da línea ante progresión vs la estrategia de mantenimiento planteada en el ensayo PARAMOUNT. Los resultados fueron favorables en la rama de mantenimiento en SLP (7,5 versus 6,2 meses, $p<0,0001$, HR: 0,66) y en SVG (16,9 versus 14,2 meses, $p=0,003$; HR 0,75).

En la búsqueda actualizada no se encontraron nuevos ensayos clínicos sin embargo una revisión sistemática publicada en el 2016 con adecuada calidad (SIGN)¹⁵⁴ que metaanalizó los ensayos que emplearon como conductas de mantenimiento a Pemetrexed y Bevacizumab calificó a la calidad de evidencia según GRADE como alta para la comparación Pemetrexed vs placebo. En cuanto a los resultados el uso de Pemetrexed fue superior a placebo tanto para SLP (HR:0,54, IC95% 0,41-0,71, $p=0,000$; I2 =59,8%, 3 ECA) y SVG (HR=0,75; IC95% 0,65-0,87, $p=0,000$; I2 =0,0%, $p=0,000$, 3 ECA).

Seguridad

En el ensayo PARAMOUNT, la toxicidad fue mayor en la rama experimental principalmente hematológica, la discontinuación por EA relacionados fue de 12% para el grupo Pemetrexed vs de 4% para placebo ($p=0,005$). La fatiga, de cualquier grado, fue la toxicidad más frecuentemente reportada (23,9% Pemetrexed vs 11,7% placebo, $p<0,001$).

¹⁵² Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2895-902. doi: 10.1200/JCO.2012.47.1102. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23835707

¹⁵³ Scagliotti GV, Gridelli C, de Marinis F, Thomas M, Dediu M, Pujol JL, Manegold C, San Antonio B, Peterson PM, John W, Chouaki N, Visseren-Grul C, Paz-Ares LG. Efficacy and safety of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer following pemetrexed plus cisplatin induction treatment: A cross-trial comparison of two phase III trials. *Lung Cancer*. 2014 Sep 85(3):408-14. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.07.005. Epub 2014 Jul 16 PMID: 25088661

¹⁵⁴ Hu X, Pu K, Feng X, Wen S, Fu X, Guo C, et al. (2016) Role of Gemcitabine and Pemetrexed as Maintenance Therapy in Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 11(3):e0149247. doi:10.1371/journal.pone.0149247

En el metaanálisis de Hu X. y col, los eventos adversos grado 3-4 fueron más frecuentes con Pemetrexed que con placebo (HR: 3, 27; IC95% 1, 56-6, 83, p=0, 002; I² =63, 8%, p=0, 063).

2) Pemetrexed vs Bevacizumab

Esta comparación fue descrita en el apartado Bevacizumab

3) Pemetrexed más Bevacizumab vs Bevacizumab

Esta comparación fue descrita en el apartado Bevacizumab

Uso de recursos

NICE¹⁵⁵, basándose en los datos del estudio PARAMOUNT, recomienda el uso de Pemetrexed como mantenimiento en aquellos pacientes con ECOG 0-1 y el fabricante provee descuento confidencial.

2) **Tratamiento de mantenimiento luego de una primera línea con inmunoterapia en CPCNP no escamosos**

Esta situación se encuentra descrita en el documento Inmunoterapia en CPCNP

RECOMENDACIÓN PEMETREXED MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON HISTOLOGÍA NO ESCAMOSA

Se sugiere el uso de Bevacizumab o Pemetrexed como agentes únicos, en los casos donde hayan sido seleccionados como terapia de primera línea, en el mantenimiento de pacientes con CPCNP, histología no escamosa y buen estado funcional (PS 0-1) que no hayan progresado luego de 4-6 ciclos de doblete con agente platinante.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

INMUNOTERAPIA

Racotumomab

No se halló en esta actualización nueva evidencia para esa tecnología.

Tabla Resumen de hallazgos 13

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP es Racotumomab eficaz y seguro como mantenimiento vs tratamiento de sostén?

Bibliografía: Alfonso S. y col (2014)

¹⁵⁵Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta402>

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Racotumomab	tratamiento de sostén	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Sobrevida global												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/87 ^a	0/89 ^a	HR 0.63 (0.46 a 0.87)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/87 ^a	0/89 ^a	HR 0.73 (0.53 a 0.99)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza ;HR: Razón de riesgos instantáneos ; NE: no estimable

Explicaciones

- a. No se dispone del número de eventos.

RECOMENDACIÓN RACOTUMOMAB MANTENIMIENTO

No se recomienda el uso de Racotumomab como mantenimiento en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1).

Fuerza de recomendación: Fuerte (en contra)

No hubo nueva evidencia disponible desde la edición previa.

Calidad de evidencia: Alta

INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL

Pembrolizumab

La 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.

1) Tratamiento primera línea asociado a platino Pemetrexed histología no escamosa

Resumen de hallazgos (ver tabla resumen de hallazgos 14)

Fase II

Eficacia

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 CPCNP

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 primer¹⁵⁶ 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.

Recientemente se publicaron resultados de este ensayo con una mediana de seguimiento de 23, 9 meses (fecha de cierre Diciembre 2017)¹⁵⁷. 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 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.

Seguridad

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).

En la publicación con seguimiento de 24 meses, 41% de los pacientes en la rama experimental y 27% en la rama sin Pembrolizumab registraron eventos grado 3-5.

¹⁵⁶Corey J Langer, Shirish M Gadgeel, HosseinBorghaei, Vassiliki A Papadimitrakopoulou, Amita Patnaik, Steven F Powell, Ryan D Gentzler, Renato G Martins, James P Stevenson, Shadia I Jalal, AmitPanwalkar, James Chih-Hsin Yang, Matthew Gubens, Lecia V Sequist, Mark M Awad, Joseph Fiore, Yang Ge, Harry Raftopoulos, Leena Gandhi, forthe KEYNOTE-021 investigators*LancetOncol 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)

¹⁵⁷Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler 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 OverallSurvivalFrom KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and CarboplatinWithorWithoutPembrolizumab As First-Line TherapyforAdvancedNonsquamous Non-Small-CellLungCancer, Journal of ThoracicOncology (2018), doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.004.

Fase III

Eficacia

En un ensayo¹⁵⁸ 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 CPCNP 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 mutado, rearreglo 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; IC 95% 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; IC 95% 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; IC 95% 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.

¹⁵⁸Gandhi 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.

Recientemente fueron reportados datos con una mediana de seguimiento de 18,7 meses (fecha de cierre: 21/09/2018)¹⁵⁹. En este análisis hubo un beneficio en SVG para la combinación vs quimioterapia asociada a placebo, con una mediana de 22 vs 10,7 meses (HR: 0,56; IC 95% 0,45-0,70, $p < 0,00001$). En cuanto a la SLP también hubo beneficio para la intervención de interés (HR: 0,48; IC 95% 0,40-0,58; $p < 0,00001$). Un 54% de la rama con placebo recibió inmunoterapia en la segunda línea. En este ensayo la estratificación fue por PD-L1 mayor o menor a 1% por lo que el análisis del subgrupo 1-49 y 50% se debe considerar con precaución.

Seguridad

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.

En los datos publicados a modo de resumen en 2019 no advierten datos con respecto a seguridad.

Se realizó un metaanálisis de estos estudios (ver resultado en tabla Resumen de Hallazgos 14 y anexo).

Tabla Resumen de hallazgos 14

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP avanzado, histología no escamosa y sin tratamiento previo, es Pembrolizumab asociado a platino Pemetrexed eficaz y seguro vs platino Pemetrexed?

Bibliografía: Keynote 189- 021 (Borghaei H. y col 2018- Gadgeel S.M y col 2019)

¹⁵⁹ SHIRISH M. GADGEEL, MARINA CHIARA GARASSINO, EMILIO ESTEBAN, GIOVANNA SPERANZA, ENRIQUETA FELIP, MAXIMILIAN J. HOCHMAIR, STEVEN FRANCIS POWELL, SUSANNA Y. CHENG, HELGE BISCHOFF, NIR PELED, RINA HUI, MARTIN RECK, TAKAYASU KURATA, EDWARD B. GARON, MICHAEL J. BOYER, JING YANG, MARIA CATHERINE PIETANZA, DELVYS RODRIGUEZ-ABREUKEYNOTE-189: UPDATED OS AND PROGRESSION AFTER THE NEXT LINE OF THERAPY (PFS2) WITH PEMBROLIZUMAB (PEMBRO) PLUS CHEMO WITH PEMETREXED AND PLATINUM VS PLACEBO PLUS CHEMO FOR METASTATIC NONSQUAMOUS NSCLC. J CLIN ONCOL 37, 2019 (SUPPL; ABSTR 9013)

Nº de estudios	Calidad de evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab + platino Pemetrexed	platino Pemetrexed	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC 95%)		
Sobrevida global												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	^a -470	^a -269	HR 0.56 (0.46 a 0.69)	NE^b	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	^a -470	^a -269	HR 0.49 (0.39 a -0.63)	NE^b	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos G 3-4-5												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	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

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE: no estimable

Explicaciones

- Número de eventos no publicados en el ensayo de mayor peso.
- Se realizó metaanálisis de las comparaciones.
- El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.

Certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab + platino pemetrexed	platino pemetrexed	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
SVG subgrupo PD-L1 <1% (seguimiento: mediana 18.7 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-127 ^a	-63 ^a	HR 0.52 (0.63 a 0.74)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
SVG subgrupo PD-L1 1-49% (seguimiento: mediana 18.7 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-128 ^a	-58 ^a	HR 0.62 (0.42a 0.92)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
SVG subgrupo PD-L1 >50% (seguimiento: mediana 18.7 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-132 ^a	-70 ^a	HR 0.59 (0.39 a 0.88)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
SLP subgrupo PD-L1 <1% (seguimiento: mediana 18.7 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-127 ^a	-63 ^a	HR 0.64 (0.47 a 0.89)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
SLP subgrupo PD-L1 1-49% (seguimiento: mediana 18.7 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-128 ^a	-58 ^a	HR 0.51 (0.36 a 0.76)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
SLP subgrupo >50% (seguimiento: mediana 18.7 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-132 ^a	-70 ^a	HR 0.36 (0.26 a 0.51)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE:no estimable

Explicaciones

a. Número de eventos de cada rama no reportados.

Valores y preferencias

El ensayo de Gandhi L. y col., reporta el análisis de¹⁶⁰ 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.

¹⁶⁰Garassino M. etel.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)

Uso de recursos

NICE¹⁶¹ publicó en enero del 2019 su valoración, recomendando como una opción esta combinación dentro del plan "cáncer drug fund" en aquellos pacientes que no presenten mutaciones activantes en el EGFR o traslocaciones ALK, y por un máximo de dos años en ausencia de progresión. La agencia realiza una comparación indirecta en el subgrupo con expresión de PDL-1 > al 50% de este ensayo y de aquellos en los que se empleó Pembrolizumabmonodroga sin hallar diferencias en SVG.

Aceptabilidad

La guía NCCN¹⁶² v3.2019 recomienda Pembrolizumab con carboplatino mas Pemetrexed en pacientes con CPCNP no escamosos y ECOG hasta 1 con categoría 1.

La guía de ESMO¹⁶³ en su algoritmo recomienda Pembrolizumab en combinación con carboplatino Pemetrexed independientemente de la expresión de PD-L1 (IA).

RECOMENDACIÓN PEMBROLIZUMAB PRIMERA LÍNEA EN COMBINACIÓN CON PLATINO PEMETREXED HISTOLOGÍA NO ESCAMOSA

1) PD-L1 $\geq 50\%$

Se recomienda el uso de Pembrolizumab en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) con PD-L1 $\geq 50\%$ y ausencia de mutaciones sensibilizantes del EGFR o translocaciones ALK.

Comentarios de expertos:

- Es incierto el beneficio del agregado de quimioterapia en este grupo de pacientes. En algunos casos como aquellos que requieren una velocidad de respuesta alta se podría emplear la combinación.

Fuerza de recomendación:

- Fuerte monoterapia
- Condiciona en combinación con quimioterapia

Calidad de evidencia: Alta

¹⁶¹ Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta557>

¹⁶² Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (agosto 2018)

¹⁶³ Disponible en : <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendation>

2) PD-L1 1-49%

Se sugiere el uso de Pembrolizumab con carboplatino +pemetrexed en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) En aquellos que no tengan indicación de ITKEGFR o IT-KALK.

Fuerza de recomendación: Condicional

Se consideran factores relevantes la CE y que probablemente haya nueva evidencia que modifique esta recomendación a favor del agente monodroga.

Calidad de evidencia: Alta

3) PD-L1 <1% (negativo)

No se sugiere el uso de Pembrolizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con CPCNP metastásico, histología no escamosa y buen estado funcional (PS 0-1).

Comentario de expertos:

- Es incierto el beneficio de la terapia anti-PD-1 en aquellos pacientes sin expresión de PD-L1.

Fuerza de recomendación: Condicional (en contra)

Calidad de evidencia: Alta

2) Tratamiento primera línea PD-L1 ≥50%

Resumen de hallazgos (ver Tabla Resumen de hallazgos 15).

Eficacia

En un ensayo fase III¹⁶⁴, multicéntrico, con un periodo de reclutamiento de Septiembre del 2014 hasta Octubre del 2015, se aleatorizaron de manera 1:1, 305 pacientes con CPCNP 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

¹⁶⁴Reck M, 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, 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.

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.

A modo de presentación oral en el congreso Mundial de Cáncer de Pulmón 2017, se expusieron los resultados de SVG con mayor seguimiento¹⁶⁵ (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; $P = 0, 002$). En marzo del 2019¹⁶⁶, estos datos salieron publicados con el agregado del análisis del ajuste por entrecruzamiento, donde 82 pacientes asignados a rama quimioterapia recibieron Pembrolizumab con un HR para SVG de 0, 49 (IC95% 0, 34 -0, 69).

Seguridad

La incidencia de efectos adversos, en la primera publicación, 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.

¹⁶⁵Brahmer, J. et al. OA 17.06 Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS $\geq 50\%$ Journal of Thoracic Oncology, Volume 12, Issue 11, S1793 - S1794

¹⁶⁶Martin Reck, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csósz, Andrea Fülöp, Maya Gottfried, Nir Peled, Ali Tafreshi, Sinead Cuffe, Mary O'Brien, Suman Rao, Katsuyuki Hotta, Kristel Vandormael, Antonio Riccio, Jing Yang, M. Catherine Pietanza, and Julie R. Brahmer. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater Journal of Clinical Oncology 2019 37:7, 537-546

Tabla Resumen de hallazgos 15

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP avanzado, con expresión de PD-L1 >50% y sin tratamiento previo, es Pembrolizumab eficaz y seguro vs Doblete de platino?

Bibliografía: Keynote 024

Nº de estudios	Calidad de evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab	Doblete de platino	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
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 -/154	^a -/151	HR 0.50 (0.37 a 0.68)	1 menos por 1.000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
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)												
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

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

Explicaciones

- No se dispone del número de eventos.
- La intervención evaluada no es más segura que el standard para esta comparación.
- Un evento G5.
- 3 eventos G5.
- 15 eventos fueron G 3-4.
- Un evento G 3-4.

Valores y preferencias

Del ensayo de Reck M. y col (2016), se realizaron¹⁶⁷ 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%.

¹⁶⁷Brahmer JR, 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, Zhang J, Lubiniecki GM, Deitz AC, Rangwala R, Reck M. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemo-

Uso de recursos

NICE¹⁶⁸ sugiere el uso de Pembrolizumab en aquellos pacientes con CPCNP 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)¹⁶⁹ 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.

Aceptabilidad

La guía de NCCN¹⁷⁰ V3.2019 recomienda el uso de Pembrolizumab con categoría 1 en aquellos pacientes con CPCNP sin tratamiento previo y expresión de PD-L1 mayor al 50 %. La guía de MO¹⁷¹ en su algoritmo recomienda Pembrolizumab (IA) monodroga en aquellos pacientes con PD-L1 mayor al 50%.

RECOMENDACIÓN PEMBROLIZUMAB PRIMERA LÍNEA PD-L1 ≥50%

Se recomienda el uso de Pembrolizumab en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) con PD-L1 ≥50%.

Comentarios de expertos:

- Es incierto el beneficio del agregado de quimioterapia en este grupo de pacientes. En algunos casos como aquellos que requieren una velocidad de respuesta alta se podría emplear la combinación.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta

1) Tratamiento en líneas subsiguientes PD-L1 ≥1%

Resumen de hallazgos (ver Tabla Resumen de hallazgos 16)

therapy 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.

¹⁶⁸ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>

¹⁶⁹ Disponible en : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nsclc_1stln_fn_rec.pdf (septiembre 2017)

¹⁷⁰ Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

¹⁷¹ Disponible en : <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendation>

Eficacia

Un ensayo de fase II/III abierto¹⁷², 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 CPCNP metastásico, ECOG menor o igual a 1, progresados a un doblete de platino y que tuvieran expresión 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).

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%.

¹⁷²Herbst 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.

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 asoció 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.

Fueron publicados posteriormente datos de eficacia con mayor seguimiento a modo de resumen en un congreso organizado por ESMO de inmunooncología²⁷³. La mediana de seguimiento en este análisis fue de 42, 6 meses. En cuanto a la SVG la reducción del riesgo de muerte para aquellos con PD-L1 >1% fue de 0, 30 (HR: 0, 69; IC95% 0, 60-0, 80) mientras que en aquellos con PD-L1 >50% fue 0, 47 (HR: 0, 53; IC95% 0, 42-0, 66) con una mediana de SVG para la intervención experimental de 16 meses vs de 8 meses para docetaxel. La información en el resumen es escasa por lo que se realizó la tabla de resumen con la publicación previa.

Seguridad

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.

En el resumen publicado en el año 2018 con mayor seguimiento, no se reportaron cambios en cuanto al perfil y frecuencia de eventos adversos.

Tabla Resumen de hallazgos 16

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP avanzado con expresión de PD-L1 >1% y progresados a primera línea basada en doblete de platino, es Pembrolizumab eficaz y seguro vs docetaxel?

Bibliografía: Keynote 010 (Herbst R. y col 2016)

²⁷³ R S Herbst, E B Garon, D-W Kim, B Chul Cho, J L Pérez Gracia, J-Y Han, C Dubos Arvis, M Majem, M Forster, I Monnet, S Novello, Z Szalai, M A Gubens, W-C Su, G L Ceresoli, A Samkari, E Jensen, G M Lubiniecki, P Baas, LBA4. Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembro and pts who received a second course of pembro, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_10, December 2018, mdy511.003,

Poblacion total del estudio

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 10 mg/kg	docetaxel	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
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
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	IMPORTANTE

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

Calidad de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 2 mg kg	Docetaxel	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
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 0.88 (0.74 a 1.05)	89 menos por 1.000 (de 17 más a 109 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

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

Explicaciones

a.El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.

b.No cumple criterios de significancia estadística

Nº de estudios	Calidad de evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza de a evidencia	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 10 mg/kg	Pembrolizumab 2 mg/kg	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
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	IMPORTANTE

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

Explicaciones

a.El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.

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

PD-L1 >50%

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 10mg/kg	docetaxel	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
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	IMPORTANTE

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

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab 2 mg/kg	docetaxel	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
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	IMPORTANTE

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

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	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 (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
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	IMPORTANTE

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

Explicaciones

a.El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab	docetaxel	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
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

IC: 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.

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	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 (IC95%)	Absoluto (IC95)		
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)-												
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

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

Explicaciones

- El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.
- 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

La calidad de vida en este ensayo fue evaluada a través del cuestionario EORTC-QLC-C30, LC13 y EuroQoL-5D¹⁷⁴. Pembrolizumab fue asociado con mejores puntajes en QoL-C30 a la semana 12, independientemente de la dosis de Pembrolizumab empleada y del nivel de expresión de PD-L1.

Uso de recursos

NICE¹⁷⁵ 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)¹⁷⁶, 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 compañía para la evaluación realizada por esta agencia, entrega un análisis de calidad de vida donde

¹⁷⁴ Barlesi, Fabrice et al. Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: a Phase II/III Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced, Programmed Death Ligand 1-Expressing NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 14, Issue 5, 793 - 801

¹⁷⁵ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428> (septiembre 2017)

¹⁷⁶ Disponible en : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nsclc_fn_cgr.pdf

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 costoefectividad hallada sera descripta en el apartado Nivolumab.

Aceptabilidad

La guía NCCN¹⁷⁷ v3.2019 recomienda su uso con categoría 1. La guía de ESMO¹⁷⁸ en su algoritmo s recomienda Pembrolizumab (IA) si la expresión de PD-L1 es mayor al 1%.

Nivolumab

La 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 17 y 18)

Se hallaron 2 ECA para la intervención de interés.

Eficacia estirpe escamosa

El ensayo hallado de fase III¹⁷⁹, 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 CPCNP 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 SNC. Se excluyeron aquellos con enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune no controlada o tratamiento inmunosupresor.

¹⁷⁷ Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

¹⁷⁸ Disponible en : <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendation>

¹⁷⁹ Brahmer 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, ArénFrontera 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.

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 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 sobrevida 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).

Seguridad

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 3y 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.

Eficacia estirpe no escamosa

El otro hallazgo es un ECA de fase III¹⁸⁰, multicéntrico, con fase de enrolamiento de Noviembre del 2012 a Diciembre del 2013 donde se aleatorizaron 582 pacientes pretratados con CPCNP 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 rearreglo 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.

¹⁸⁰Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäüfl 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.

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.

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).

Seguridad

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%vs1%), eritema (1% vs4%), diarrea (8% vs 23%), hipotiroidismo (8% vs 0), elevación de transaminasas (3% vs1%)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).

Análisis conjunto

Fue publicado en el año 2017, el seguimiento a 2 años de ambos trabajos mencionados¹⁸¹. 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 aque-

¹⁸¹Horn 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. NivolumabVersusDocetaxel 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 ClinOncol. 2017 Dec 10;35(35):3924-3933. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062. Epub 2017 Oct 12.

llos 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 seguimiento¹⁸² 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% 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 realizó inmunoterapia a la progresión.

Tabla de resumen de hallazgos 17

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP avanzado, histología escamosa y progresados a primera línea basada en doblete de platino, es Nivolumab eficaz y seguro vs Docetaxel?

Bibliografía: CheckMate 017 (Brahmer J. y col 2015, Horn L. y col 2017)

¹⁸²Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, ArénFrontera 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.

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab	docetaxel	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Sobrevida global (seguimiento: mínimo de 11 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) ^a	119 menos por 1.000 (de 48 menos a 212 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mínimo de 11 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	IMPORTANTE
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%)	NE ^b	NE ^b	⊕⊕⊕⊕ ○ MODERADO	IMPORTANTE
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%) ^c	31/129 (24.0%) ^d	RR 0.286 (0.142 a 0.567)	172 menos por 1.000 (de 104 menos a 206 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE: no estimable

Explicaciones

- No ajustado.
- Dato no calculado. No había pacientes en seguimiento para progresión en este tiempo.
- No se registraron eventos adversos G5.
- 2 eventos adversos G5: enfermedad pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar.

Tabla de resumen de hallazgos 18

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP avanzado, histología no escamosa y previamente tratados, es Nivolumab eficaz y seguro vs Docetaxel?

Bibliografía: CheckMate 057 (Borghaei H y col 2015, Horn L. y col 2017)

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab	docetaxel	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Sobrevida global (seguimiento: mínimo 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) ^a	91 menos por 1.000 (de 28 menos a 152 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mínimo 13.2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	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	IMPORTANTE
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mínimo 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%)	NE ^c	NE	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos G3-4 (seguimiento: mínimo mediana 13.2 meses)												
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)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	21/278 (7.6%)	53/268 (19.8%) ^d	RR 0.370 (0.230 a 0.596)	125 menos por 1.000 (de 80 menos a 152 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE: no estimable

Explicaciones

- No ajustado.
- El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.
- Dato no calculado. No había pacientes en seguimiento para progresión en este tiempo.
- 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 pacientes¹⁸³. 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

¹⁸³Reck 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]

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)¹⁸⁴.

Uso de recursos

NICE, recomienda el uso de Nivolumab en la segunda línea de tratamiento en CPNPC avanzado de estirpe escamosa¹⁸⁵, 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 escamosa¹⁸⁶, 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)¹⁸⁷ recomienda el empleo de Nivolumab, tanto en histologías escamosa y no escamosa, siempre que la costo efectividad sea mejorada. Considera que hay 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 efectividad¹⁸⁸ 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) concluyo que la selección de pacientes según expresión de PD-L1 aumenta QALY por 183% con una disminución del ICER de 65%.

Aceptabilidad

La guía NCCN V3.2019 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 si mayor duración de la respuesta y menor tasa de efectos adversos.

La guía ESMO¹⁸⁹ recomienda el uso de Nivolumab en pacientes pretratados con categoría IA en escamosos y 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 pa-

¹⁸⁴ Disponible en : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nslc_fn_rec.pdf (Junio 2016)

¹⁸⁵ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta483> (noviembre 2017)

¹⁸⁶ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta484> (noviembre 2017)

¹⁸⁷ Disponible en : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nslc_fn_rec.pdf (Junio 2016)

¹⁸⁸ 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.

¹⁸⁹ Disponible en : <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

cientes con ausencia de expresión de PD-L1, Nivolumab no demostró mayor beneficio que docetaxel en SVG aunque si un perfil toxico más favorable.

Atezolizumab

La 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.

Tratamiento en líneas subsiguientes

Resumen de hallazgos (ver Tabla Resumen de hallazgos 19).

Fase II

Eficacia

En la búsqueda se seleccionó un ensayo de fase II abierto¹⁹⁰, aleatorizado 1:1, multicéntrico que evaluó Atezolizumab en pacientes pretratados con CPCNP 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 sobrevida 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 sub-

¹⁹⁰Fehrenbacher 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.

grupo 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.

Seguridad

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.

Fase III

Eficacia

El otro ensayo seleccionado¹⁹¹, es un ensayo fase III abierto, aleatorizado 1:1, multicéntrico que evaluó Atezolizumab en pacientes pretratados con CPCNP. 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–

¹⁹¹Rittmeyer 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.

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 la 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).

Del ensayo de fase III, se publicaron datos con mayor seguimiento (mediana 26 meses)¹⁹² y datos de la población reclutada total ($N=1225$). Se observó un beneficio en la SVG con el uso de Atezolizumab en el análisis realizado tanto sobre los 850 participantes del análisis primario (HR 0,75; IC95% 0,64–0,89, $p = 0,0006$) y en la población total del estudio (HR: 0,80, IC95% 0,70–0,92, $p = 0,0012$).

Seguridad

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 sí una relacionada con docetaxel (infección del tracto respiratorio).

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 19 y anexo).

Tabla Resumen de hallazgos 19

Pregunta: ¿En pacientes con CPCNP avanzado previamente tratados, es Atezolizumab eficaz y seguro vs docetaxel?

Bibliografía: POPLAR/OAK (Fehrenbacher L. y col 2016, Fehrenbacher L y col 2018)

¹⁹² Fehrenbacher, Louis et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 13, Issue 8, 1156 - 1170

Calidad de evidencia							Número de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Número de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atezolizumab	docetaxel	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
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 168 menos a 60 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 64 menos a 21 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Sobrevida global TC/IC 1-2-3												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/347 ^b	-/357 ^b	HR 0.70 (0.56 a 0.86)	NE ^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	-/347 ^b	-/357 ^b	HR 0.90 (0.74 a 1.09)	NE ^c	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
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 303 menos a 247 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios												
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 174 menos a 89 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevida global TC/IC 0												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/231	-/240	HR 0.80 (0.64 a 0.99)	NE	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión TC/IC 0												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio	ninguno	-/231	-/240	HR 1.04 (0.85 a 1.27)	NE	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; NE:: no estimable

Explicaciones

- El rango de valores involucra tanto beneficio como perjuicio para la intervención con respecto al comparador.
- No se dispone del número de eventos.
- 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.¹⁹³

Con respecto a este parámetro en el ensayo de fase III¹⁹⁴, 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

NICE¹⁹⁵, recomienda Atezolizumab como una opción para el tratamiento de CPCNP 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 canadiense¹⁹⁶ (PCADTH) valora la evidencia de los ECA mencionados, concluyendo que Atezolizumab es una opción como línea subsiguiente en aquellos pacientes con CPCNP independientemente de la expresión de PD-L1.

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

Aceptabilidad

La guía NCCN¹⁹⁷, en su versión 3.2019, recomienda el uso de Atezolizumab luego de la progresión a una primera línea basada en doblete de platinos con categoría 1. La guía ESMO¹⁹⁸ recomienda el uso de Atezolizumab con categoría IA. Las recomendaciones son independientes de la expresión de PD-L1 y la estirpe histológica.

¹⁹³ Park K. et al. 3 year survival and duration of response in randomized phase II study atezolizumab vs. docetaxel IN 2L/3L NSCLC (POP-LAR) J Thorac Oncol. 2017;12 (11 suppl 2) S:1840

¹⁹⁴ Bordonni R et al. P1.01-052. Patients report outcomes in OAK : phase III. J Thorac Oncol. 2017;12(11):S1914-S1915

¹⁹⁵ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520> (mayo 2018)

¹⁹⁶ Disponible en: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_atezolizumab_tecentriq_nsclc_in_cgr.pdf

¹⁹⁷ Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

¹⁹⁸ Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

Metaanálisis inmunoterapia en pacientes previamente tratados

Un metaanálisis del año¹⁹⁹2017, evaluó la efectividad de inmunoterapia (Pembrolizumab, Nivolumab y Atezolizumab) vs docetaxel en CPCNP avanzado previamente tratados. El mismo involucró 5 ECA con un total de 3025 pacientes. Los autores concluyeron 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 literatura²⁰⁰, con el objetivo de evaluar el rol de la inmunoterapia (Nivolumab, Atezolizumab o Pembrolizumab) vs docetaxel en CPCNP 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 CPCNP 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 metanálisis comparó²⁰¹ la eficacia de los agentes anti PD-1/PD-L1 vs docetaxel en pacientes con CPCNP 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 en esta publicación, 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. En cuanto a la seguridad, una 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).

El último metanálisis²⁰² seleccionado fue realizado sobre 5 ECA con 3024 pacientes, agregando un 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 pa-

¹⁹⁹ Lee 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

²⁰⁰ Ellis 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.clcc.2017.02.001.

²⁰¹ Ramos-Esquível, A., van der Laat, 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>

²⁰² Tan 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. *Lung Cancer.* 2018 Jan;115:84-88. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.11.017. Epub 2017 Nov 22.

cientes con expresión menor al 1%. Los autores realizan también una comparación indirecta entre Nivolumab, Pembrolizumab y Atezolizumab sin mostrar diferencias significativas entre ellos.

RECOMENDACIÓN TERAPIA ANTI-PD-1 EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS

1) PD-L1 $\geq 1\%$

Se recomienda el uso de terapia anti-PD-1 en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1) con PD-L1 positivo.

2) PD-L1 $< 1\%$ (aplica a Atezolizumab y Nivolumab exclusivamente)

Se recomienda el uso de anti-PD-1 en pacientes con CPCNP metastásico, histología escamosa y buen estado funcional (PS 0-1).

Se sugiere el uso de anti-PD-1 en pacientes con CPCNP metastásico, histología no escamosa y buen estado funcional (PS 0-1).

Comentario de expertos:

-El empleo de anti-PD-1 en los casos con histología no escamosa y PD-L1 $< 1\%$ está asociado a incertidumbre y es probable que nueva evidencia modifique esta apreciación.

-En aquellos casos con histología escamosa les pareció que anti-PD-1 era una opción aceptable debido a que esta estirpe reúne condiciones biológicas, diferentes a la expresión de PD-L1, que probablemente estén relacionadas con beneficios clínicos (tabaquismo pesado, heterogeneidad tumoral).

-Los expertos reconocieron que el docetaxel, usado como comparador, le parece una medicación no muy bien tolerada y con datos de eficacia con escaso beneficio clínico.

-No hubo preferencia de un agente anti-PD-1 sobre otros en este grupo de pacientes.

Fuerza de recomendación:

-Fuerte si PD-L1 $\geq 1\%$

-Fuerte si PD-L1 $< 1\%$ e histología escamosa

-Condicional si PD-L1 $< 1\%$ e histología no escamosa

Calidad de evidencia: Alta

EVALUACIÓN ECONÓMICA

Objetivo

El Instituto Nacional del Cáncer llevo adelante un estudio de costo efectividad con el objetivo de evaluar el impacto de la incorporación de Pembrolizumab al tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón metastásico conjuntamente con carboplatino y Pemetrexed.

La perspectiva adoptada fue la del tercer pagador, en el sistema público de salud, la población se dividió según expresión del tumor a la proteína PD-L1 y los tratamientos de comparación consistieron en carboplatino+ Pemetrexed o monoterapia con Pembrolizumab, según algoritmo propuesto para cada subpoblación.

La proyección de efectividad y costos se realizó en un horizonte temporal de 20 años utilizando un modelo de Markov con 4 estados de salud: enfermedad estable, progresión de la enfermedad, cuidados paliativos y muerte.

El costo de adquisición de Pembrolizumab estimado para la evaluación económica se realizó según metodología propuesta por el Banco de Drogas de la Nación que proyecta un descuento del 51 % sobre PVP.

A continuación se detallan los resultados preliminares del estudio.

Resultados

Según nuestro modelo, en la población de pacientes con expresión tumoral a la proteína PDL1 mayor al 50 %, Pembrolizumab más carboplatino y Pemetrexed en primera línea de tratamiento del CPCNP metastásico aporta un incremental de 1,06 AVAC en comparación con Carboplatino y Pemetrexed a un costo adicional de USD 76.415. Mientras que si se lo compara con Pembrolizumab monoterapia el costo incremental es de USD 5.516 y, según los resultados de la comparación indirecta, prácticamente no aporta diferencia en AVAC.

En la población con expresión PDL1 entre 1 al 49 %, Pembrolizumab en combinación con quimioterapia implica un costo adicional de **USD 85.983 por AVAC en comparación con el régimen de carboplatino más Pemetrexed**

La población PDL1 negativo es la que recibe el menor beneficio adicional del régimen que incluye Pembrolizumab y la de mayor razón de costo efectividad incremental por AVAC: USD 97.095

Limitaciones

Nuestro estudio tiene limitaciones relacionadas con la incertidumbre que existe sobre el riesgo de progresión y muerte más allá del periodo de seguimiento de los ensayos clínicos en la inmunoterapia. Así mismo, las utilidades utilizadas para medir calidad de vida provienen del cuestionario EQ-5D

del ensayo clínico Keynote 189 y pueden no representar preferencias por estados de salud a nivel local.

Ver informe completo en página web del INC.

REUNIÓN DE CONSENSO CPCNP 2019

METODOLOGÍA

Se planificó la reunión de consenso con expertos sobre terapias de alto costo en CPCNP metastásico en el Instituto Nacional del Cáncer, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Con esta meta se decidió implementar un proceso Delphi, que es un método que trata de lograr consenso a través de la opinión de expertos. El grupo coordinador del INC diseñó un cuestionario con preguntas sobre la temática en cuestión. Luego seleccionó expertos de acuerdo a los siguientes criterios: oncólogos clínicos representantes de diversos puntos geográficos del país del ámbito público y privado; representantes de Sociedades médicas de Oncología; entidades del Ministerio de Salud y Desarrollo Social: ANMAT, Banco Nacional de Drogas; expertos dedicados a la gestión en salud y un representante relacionado a una ONG de pacientes oncológicos.

El total elegido fue de 24, de los cuales 14 (60%) aceptaron participar del proceso. Se planificó una ronda de preguntas electrónica. El grupo coordinador analizó las respuestas anónimas del panel, volcando en forma gráfica los resultados cuantitativos y recogiendo los datos cualitativos de sus opiniones. El objetivo del cuestionario era conocer la opinión de los encuestados basados en su práctica clínica habitual.

En la primera ronda que constó de 4 preguntas, se plantearon distintos escenarios clínicos para arribar al algoritmo terapéutico. Se empleó como modelo un algoritmo basado en la Guía de práctica clínica ESMO. Si bien hubo acuerdo en la mayoría de los puntos planteados durante la ronda electrónica, cuando los resultados se discutieron en la reunión presencial surgió una discordancia en la elección del tratamiento en aquellos pacientes con PD-L1 < al 50% por lo que se requirió una segunda ronda electrónica luego de la reunión presencial.

Las preguntas contaban con múltiples opciones, de las cuales podrían ser elegidas solamente una.

La reunión se llevó a cabo en el Instituto Nacional del Cáncer el día 17/04/19 y estuvo estructurada de la siguiente manera:

1. Introducción explicando la metodología empleada para desarrollar la síntesis de evidencia, recomendaciones con metodología GRADE y consenso Delphi
2. Discusión de la evidencia en relación a las drogas de estudio y sus puntos de controversia

3. Presentación de los resultados del método Delphi (Los resultados fueron expuestos en gráficos para facilitar el intercambio)
4. Conclusiones finales y cierre de la reunión: no se llegó a acuerdo en uno de los puntos de controversia planteados por lo que se planificó una segunda ronda electrónica y se confeccionó el algoritmo terapéutico propuesto

INTRODUCCION

Durante la reunión presencial, desde la perspectiva de la representación de pacientes/ONG, se marcó que es necesario el trabajo conjunto en la mejora de la disponibilidad y accesibilidad de los pacientes a tecnologías innovadoras enfocadas en el valor, así como en la mejora sustancial en tiempos de acceso a las mismas y asegurar la continuidad de los tratamientos, el manejo adecuado y oportuno de las toxicidades derivadas de los mismos y ampliar la disponibilidad de ingreso a ensayos clínicos.

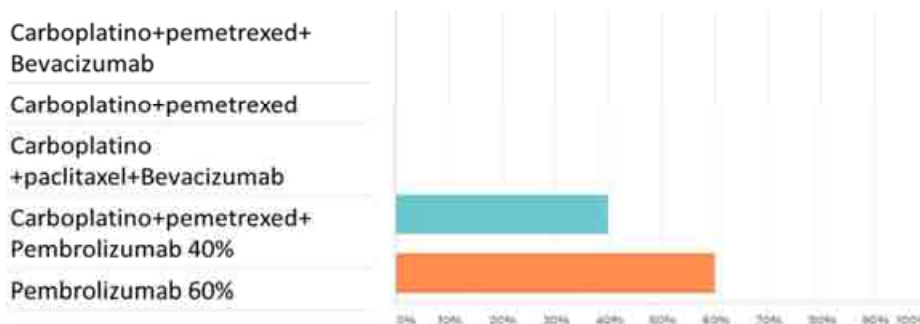
PRIMERA RONDA

1. En la primera pregunta el 100% de los encuestados estuvo de acuerdo con los criterios utilizados para definir los escenarios terapéuticos planteados según el algoritmo enviado estratificado según histología y perfil molecular.

PACIENTES CON PD-L1 >50%

2. Se planteó en primer lugar, cuál es el tratamiento de elección de primera línea pacientes con PD-L1 mayor al 50%.

¿Cuál es su tratamiento de elección en la primera línea en los casos de histología de adenocarcinoma con PDL-1 >50%?



-En este caso hubo acuerdo con la opción Pembrolizumab (60%).

Como comentario de expertos, se remarcó que

-En algunos casos seleccionados que requieran “una respuesta rápida” (con criterio heterogéneo entre los expertos para este concepto) usarían la combinación con quimioterapia

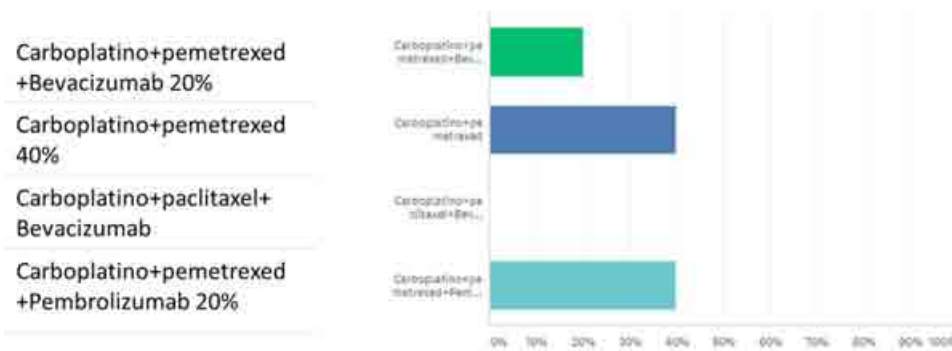
-Fue comentado que la combinación sería empleada también en aquellos casos con alto volumen de enfermedad pero este concepto no está definido en la literatura publicada, por lo cual es incierto y sujeto a variabilidad en la práctica clínica.

-La comparación en esta población de QT+Pembrolizumab vs Pembrolizumab no estará disponible por lo que este escenario permanecerá como un área de incertidumbre.

PACIENTES CON PD-L1 <50%

3. En este caso se consultó la elección de tratamiento en la primera línea en aquellos pacientes con histología no escamosa con PDL-1 <50%.

¿cuál es su tratamiento de elección en la primera línea en los casos de histología de adenocarcinoma con PDL-1 <50%?.



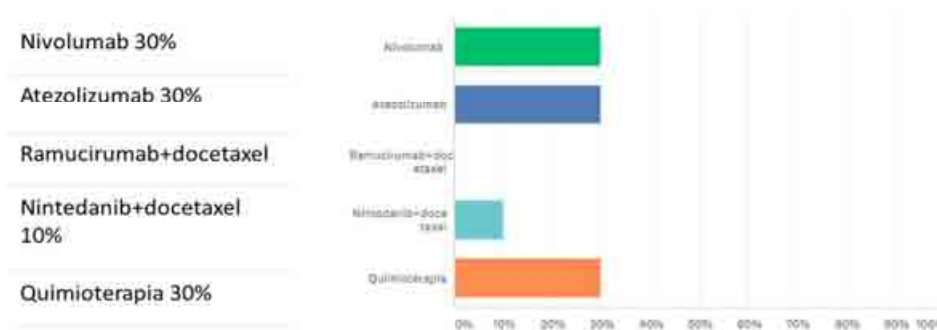
Las opciones seleccionadas ambas en un 40% fueron carboplatino+Pemetrexed+Pembrolizumab y carboplatino +Pemetrexed.

Como sugerencia del panel durante la reunión presencial fue dividir a esta población en dos sub-grupos distintos: PD-L1 1 a 49 % y PD-L1 menor a 1%. Por lo que se decidió realizar una segunda ronda electrónica en estos escenarios para llegar a un acuerdo (ver resultados de segunda ronda).

SEGUNDA LINEA

4. Ante la pregunta de cuál es el tratamiento de elección de segunda línea en aquellos pacientes con expresión de PDL-1 < al 1%, un 60 % eligió inmunoterapia ya sea con Nivolumab (30%) o Atezolizumab (30%). Los expertos explicaron que no tienen preferencia de una opción sobre otra.

¿Cual es su tratamiento de elección ,en la segunda línea con expresión de PDL-1 < al 1%?



Lo previamente expuesto es, de acuerdo a opinión del panel, aplicable a la histología escamosa.

En los casos de adenocarcinoma, la evidencia disponible muestra eficacia incierta con respecto al comparador utilizado (Docetaxel). De todas maneras, aun siendo el estándar de cuidado al momento del diseño del ensayo, remarcaron que el Docetaxel en esta instancia no es un comparador relevante por su toxicidad y baja eficacia clínica.

Si bien no hay duda de la interacción inmunoterapia PDL1, o sea es el único biomarcador con el que contamos en la actualidad, hay otras circunstancias que podrían predecir beneficio con inmunoterapia como por ej la estirpe escamosa, hábito tabáquico (asumiendo que aporta mayor heterogeneidad tumoral).

Dentro de las opciones restantes, quimioterapia fue la siguiente en frecuencia con un 30%.

Ninguno de los participantes eligió como opción la combinación con Ramucirumab o Nintedanib. La mayoría de los expertos consultados tiene escasa experiencia en el uso de estas moléculas, consideran en general que aportan un escaso beneficio clínico a expensas de mayores eventos adversos

ITK

Hubo unanimidad en considerar que el beneficio de estas tecnologías en una población altamente seleccionada de acuerdo a su perfil molecular es de impacto significativo en la práctica habitual.

El alcance de las terapias dirigidas comprende un porcentaje minoritario de los pacientes con cáncer de pulmón (cerca al 30%), por lo cual el diseño de los ensayos clínicos es congruente con esta situación (ensayos de fase 2, con un tamaño muestral menor, ensayos no comparados).

Esto motiva que la certeza en la evidencia sea menor en algunos casos, pero las recomendaciones en estos escenarios son consideradas fuertes por parte del panel y grupo elaborador.

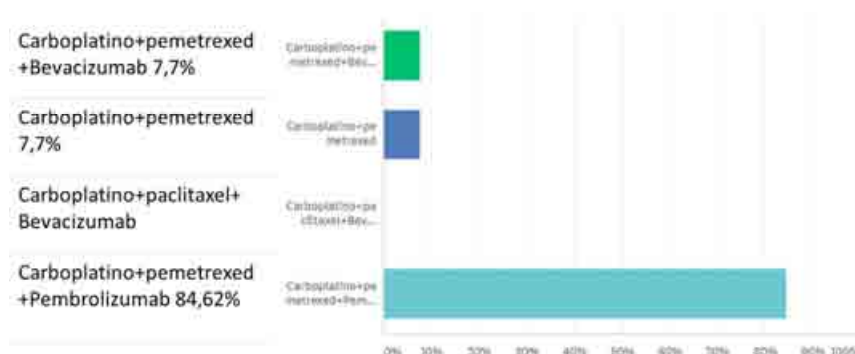
Lo que se consideró en la reunión presencial es que ante la presencia de mutaciones del EGFR poco comunes (distintas a DEL19 y L858R), la evidencia en cuanto a efectividad de los ITK EGFR es limitada. Dado su baja frecuencia de presentación siendo no han sido incluidas en la mayoría de los estudios. Por lo tanto no se pueden sacar conclusiones para realizar alguna recomendación en este grupo de pacientes debido a la poca representatividad de los mismos y la escasa y baja calidad de evidencia.

SEGUNDA RONDA

Debido a la controversia suscitada en la reunión presencial, se realizó una segunda ronda con una división de los pacientes en PD-L1- entre 1-49% y aquellos sin expresión de PD-L1 en el tratamiento de primera línea

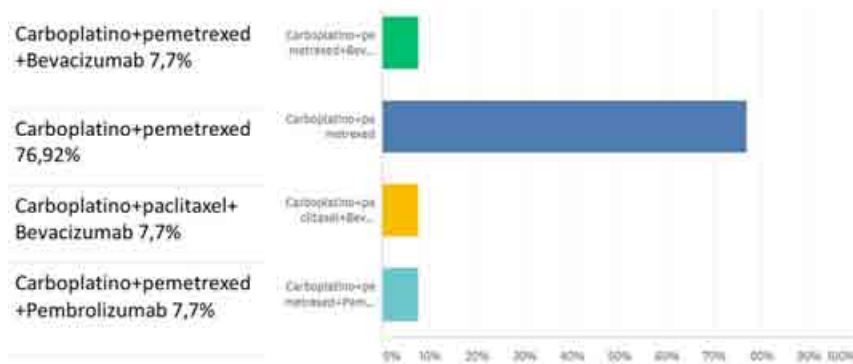
1. La primera pregunta fue acerca del tratamiento de preferencia en los casos con histología no escamosa con PDL-1 entre 1 y 49 % que no habían recibido tratamiento previo. En este escenario un 84,6 % prefirió usar la combinación de carboplatino, Pemetrexed y Pembrolizumab.

¿Cuál es su tratamiento de elección en la primera línea en los casos de histología de adenocarcinoma con PDL-1 entre 1 y 49 %?



2. La otra pregunta realizada fue acerca de la elección en pacientes sin tratamiento previo, con la misma histología pero con PDL-1 menor al 1%.

¿Cuál es su tratamiento de elección en la primera línea en los casos de histología de adenocarcinoma con PDL-1 menor al 1%?



En esta situación el 76,9 % prefirió el uso de carboplatino con Pemetrexed sin el agregado de Pembrolizumab.

En esta ronda hubo acuerdo en ambas preguntas y no fueron agregados otros comentarios.

GLOSARIO

ACV: Accidente Cerebro Vascular.

c/21d: cada 21 días lo que equivale decir cada 3 semanas.

CPCNP: cáncer de pulmón células no pequeñas

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

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 (VEGFR 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: Aspartato aminotransferasa

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC 95%: intervalo de confianza 95%

ICC: Insuficiencia Cardíaca congestiva

ICER: incremental costeffectiveness ratio, tasa comparativeincremental 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

RP: Respuesta Parcial

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.

SV: sobrevida

SVG: Sobrevida global

SLP: Sobrevida libre de progresión

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

1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

TERMINOS MESH

Erlotinib: (((("erlotinib hydrochloride"[MeSH Terms] OR ("erlotinib"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "erlotinib hydrochloride"[All Fields] OR "erlotinib"[All Fields]) AND ("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields])) AND ("erbB receptors"[MeSH Terms] OR ("erbB"[All Fields] AND "receptors"[All Fields]) OR "erbB receptors"[All Fields] OR "egfr"[All Fields])) AND ("2015/06/01"[PDAT]: "2019/01/15"[PDAT]))

Gefitinib: (((("gefitinib"[MeSH Terms] OR "afatinib"[All Fields]) AND ("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields])) AND ("erbB receptors"[MeSH Terms] OR ("erbB"[All Fields] AND "receptors"[All Fields]) OR "erbB receptors"[All Fields] OR "egfr"[All Fields])) AND ("2015/06/01"[PDAT]: "2019/01/15"[PDAT]))

Afatinib: (((("afatinib"[MeSH Terms] OR "afatinib"[All Fields]) AND ("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields])) AND ("erbB receptors"[MeSH Terms] OR ("erbB"[All Fields] AND "receptors"[All Fields]) OR "erbB receptors"[All Fields] OR "egfr"[All Fields])) AND ("2015/06/01"[PDAT]: "2019/01/15"[PDAT]))

Osimertinib: (("osimertinib"[Supplementary Concept] OR "osimertinib"[All Fields]) AND ("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields])) AND ("erbB receptors"[MeSH Terms] OR ("erbB"[All Fields] AND "receptors"[All Fields]) OR "erbB receptors"[All Fields] OR "egfr"[All Fields]))

Ceritinib: ("ceritinib"[Supplementary Concept] OR "ceritinib"[All Fields]) AND ("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields])) AND ("2015/06/15"[PDAT]: "2019/01/15"[PDAT]))

Alectinib: ("CH5424802"[Supplementary Concept] OR "CH5424802"[All Fields] OR "alectinib"[All Fields]) AND ("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields]))

Crizotinib: (((("crizotinib"[MeSH Terms] OR "crizotinib"[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 ("2015/06/01"[PDAT]: "2019/01/15"[PDAT]))

Dabrafenib: "dabrafenib"[Supplementary Concept] AND "Lung Neoplasms"[Mesh]

Ramucirumab: ramucirumab[Supplementary Concept] AND "Lung Neoplasms"[Mesh]

Nintedanib: Lung Neoplasms[Mesh] AND "nintedanib"[Supplementary Concept]

Bevacizumab: ("bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[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 ("2015/06/1"[PDAT]: "2019/01/15"[PDAT])

Pemetrexed: ("pemetrexed"[MeSH Terms] OR "pemetrexed"[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 ("2015/06/1"[PDAT]: "2019/01/15"[PDAT])

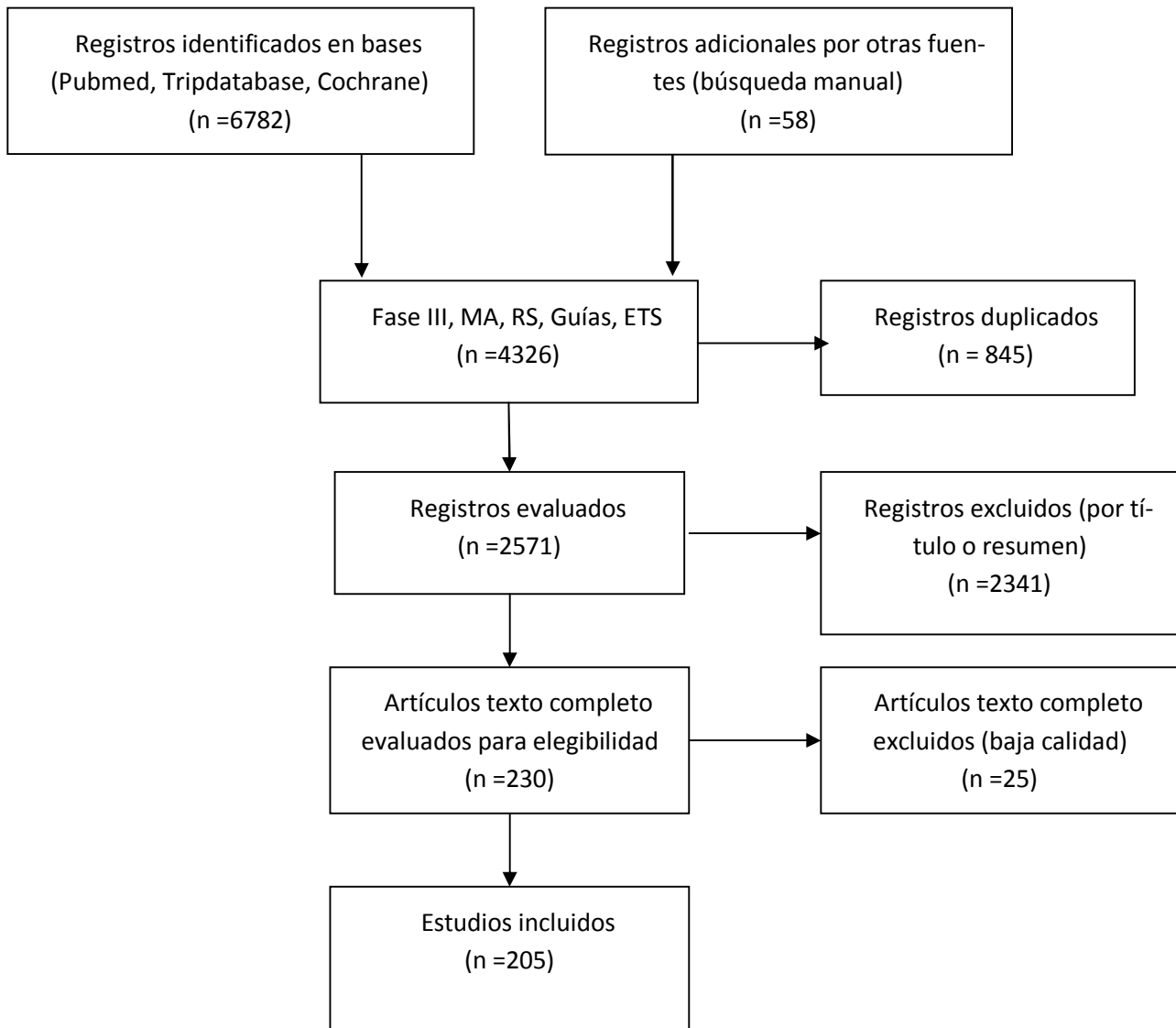
Racotumomab: ("racotumomab" [Supplementary Concept]) AND "Lung Neoplasms"[Mesh]

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]). ("nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[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 ("2018/09/01"[PDAT]: "2019/04/02"[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]). ("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 ("2018/09/01"[PDAT]: "2019/04/02"[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]). ("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 ("2018/09/01"[PDAT]: "2019/04/02"[PDAT])

PRISMA



2. ESTUDIOS INCLUIDOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS-RIESGO DE SESGO

ITKEGFR

ENSURE

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto y muticéntrico
Participantes	CPCNP metastásico con mutaciones EGFR DEL19 o L858R sin tratamiento previo y con ECOG hasta 2
Intervenciones	-Erlotinib 150 mg/día (N=110) -gemcitabine 1250 mg/m ² d 1 y 8 +cisplatino 75 mg/m ² cada 3 semanas por 4 ciclos (N=107)
Desenlaces	-PFP:SLP determinada por investigador -PFS: SVG, TRO, duración de la respuesta y seguridad
Notas	Población asiática Excluye metástasis en SNC Al momento del primer análisis interino, el comité revisor externo decidió suspender el ensayo por eficacia de la intervención experimental (73% de los eventos de progresión)

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Riesgo incierto	No descripto
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Riesgo incierto	No descripto
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos se utilizaron en el análisis Sin pérdida significativa del seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Finalizó luego del análisis interino Subvencionado por compañía farmacéutica

EURTAC

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto y muticéntrico
Participantes	CPCNP metastásico con mutaciones EGFR DEL19 o L858R sin tratamiento previo y con ECOG hasta 2
Intervenciones	-Erolitinib 150 mg día (N=86) -cisplatino 75mg/m ² +docetaxel 75mg/m ² o gemcitabine 1250mg/m ² d 1 y 8 +carboplatino AUC 5 si se asociaba a gemcitabine y AUC 6 si se asociaba a docetaxel por 4 ciclos (N=88)
Desenlaces	-PFP:SLP -PFS:SVG y tasa de respuesta
Notas	Población europea Incluyeron metástasis en SNC asintomáticas y estables Pacientes censurados al entrecruzamiento para el análisis de SLP pero no para el análisis de SVG Al momento del primer análisis interino, el comité revisor externo decidió suspender el enrolamiento por eficacia de la intervención experimental

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Centralizada, informatizada e interactiva Estratificación:subtipo mutacion EGFR y ECOG
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto

Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida de seguimiento significativa
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Finalizó luego del análisis interino Subvencionado por compañía farmacéutica

IPASS

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto, multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico con histología compatible con adenocarcinoma y no fumadores o ex tabaquistas livianos sin tratamiento previo y con ECOG hasta 2
Intervenciones	-Gefitinib 250 mg día (N=609) -carboplatino AUC 5 o 6 + paclitaxelmg/m ² (N=608)
Desenlaces	-PFP:SLP por investigador -PFS: SVG, TRO, calidad de vida y seguridad
Notas	Población asiática

	<p>No describe si permitió o no ingreso con metástasis en SNC</p> <p>N=19 de la rama quimioterapia no iniciaron tratamiento vs N=2 de la rama Gefitinib</p> <p>N=437 muestras disponibles para análisis de EGFR</p> <p>El subgrupo EGFR mutado fue exploratorio y retrospectivo (N=261-132 /129)</p>
--	--

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Centralizada, informatizada e interactiva
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Alto riesgo	Los datos iniciales no fueron evaluados por comité revisor independiente. El análisis por comité externo se realizó de manera Post-Hoc solicitado por agente regulatorio (F.D.A)
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica

LUX-lung 3

Métodos	ECA (2:1), fase III, abierto y multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR DEL19, L858R o poco comunes sin tratamiento previo y ECOG hasta 1
Intervenciones	-Afatinib 40 mg día (N=230) -cisplatino 75 mg/m ² + Pemetrexed 500 mg/m ² por 6 ciclos cada 21 días, sin permitir mantenimiento con esta última droga (N=115)
Desenlaces	-PFP:SLP -PFS:SVG, TRO, duración de la respuesta, PROs y seguridad
Notas	Excluye metástasis en SNC activas y/o sintomáticas

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica

LUX-lung 6

Métodos	ECA (2:1), fase III, abierto y multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR DEL19, L858R o poco comunes sin tratamiento previo y ECOG hasta 1
Intervenciones	-Afatinib 40 mg día (N=242) -cisplatino 75 mg/m ² +gemcitabine 1000 mg/m ² d 1 y 8 cada 3 semanas por 6 ciclos (N=122)
Desenlaces	-PFP:SLP -PFS: SVG, control de enfermedad, duración de respuesta, PROs y seguridad
Notas	Población asiática Excluye metástasis en SNC activas

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento

Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica

LUX-lung 7

Métodos	ECA (1:1), fase IIB, abierto y multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR DEL19, L858R sin tratamiento previo y ECOG hasta 1
Intervenciones	-Afatinib 40 mg día (N=160) -Gefitinib (N=159)
Desenlaces	-PFP:SLP, Tiempo a la falla terapéutica, SVG -PFS: control de enfermedad, duración de respuesta, calidad de vida y seguridad
Notas	Excluye metástasis en SNC activas

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: subtipo de mutación EGFR y metástasis en SNC
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron

		utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica

NEJ002

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto y multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR DEL19 o L858R sin tratamiento previo, ECOG hasta 2 y edad menor a 75 años
Intervenciones	-Gefitinib 250 mg/m ² día (N=115) -carboplatino AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m ² cada 21 días por 6 ciclos (N=115)
Desenlaces	-PFP:SLP P-FS: SVG, TRO, calidad de vida y seguridad
Notas	Población asiática Excluye metástasis en SNC sintomáticas Al momento del primer análisis interino, el comité revisor externo decidió suspender el enrolamiento por eficacia de la intervención experimental

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva

(sesgo de selección)		Estratificación: subtipo de mutación EGFR, histología y hábito tabáquico
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica

OPTIMAL

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto y multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR DEL19 o L858R sin tratamiento previo y ECOG hasta 2
Intervenciones	-Erlotinib 150 mg día (N=83) -gemcitabine 1000mg/m ² d1 y 8 +carboplatino AUC 5 cada 21 días por 4 ciclos (N=82)
Desenlaces	-PFP SLP -PFS:SVG, TRO, tiempo a la progresión, duración de la respuesta, seguridad y calidad de vida
Notas	Población asiática

	<p>Excluye metástasis en SNC no controladas</p> <p>N=10 pacientes asignados a quimioterapia no iniciaron tratamiento vs N=1 en rama Erlotinib</p>
--	---

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Alto riesgo	Sin revisor independiente Refieren que la revisión externa no era práctica habitual en China cuando se planificó el estudio
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica

WJTOG3405

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto y multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR DEL19 o L858R sin tratamiento previo y ECOG hasta 1 menores de 75 años
Intervenciones	-Gefitinib (N=88) -docetaxel 60 mg/m ² + cisplatino 80 mg/m ² cada 21 días por 3 a 6 ciclos (N=89)
Desenlaces	-PFP:SLP -PFS: SVG y TRO
Notas	Población asiática Excluye metástasis en SNC sintomáticas

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento

Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica

YangJ.J y col 2017

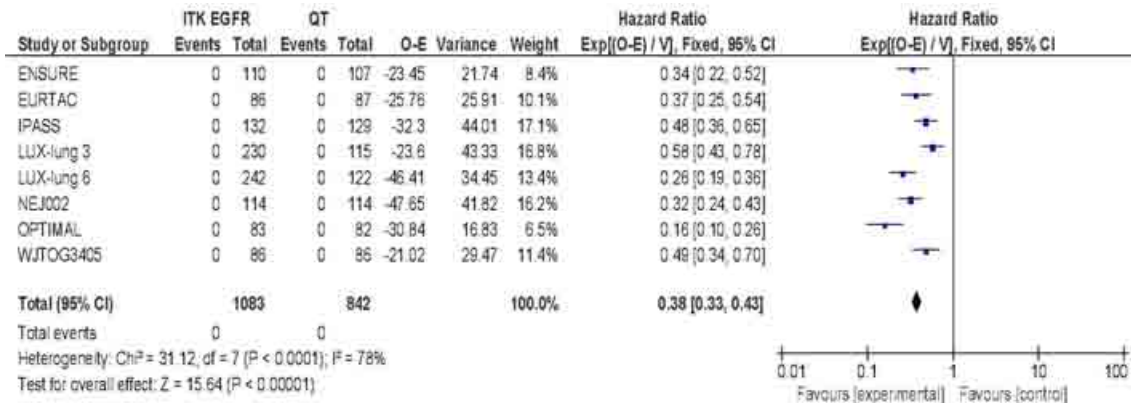
Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto, centro único
Participantes	CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR DEL19 o L858R sin tratamiento previo y con ECOG hasta 2
Intervenciones	-Gefitinib (N=128) -Afatinib (N=128)
Desenlaces	-PFP:SLP -PFS: SVG, TRO y seguridad
Notas	Excluyó metástasis en SNC no controladas

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Riesgo incierto	No aclara método
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Riesgo incierto	No aclara método
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Alto riesgo	Sin comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis

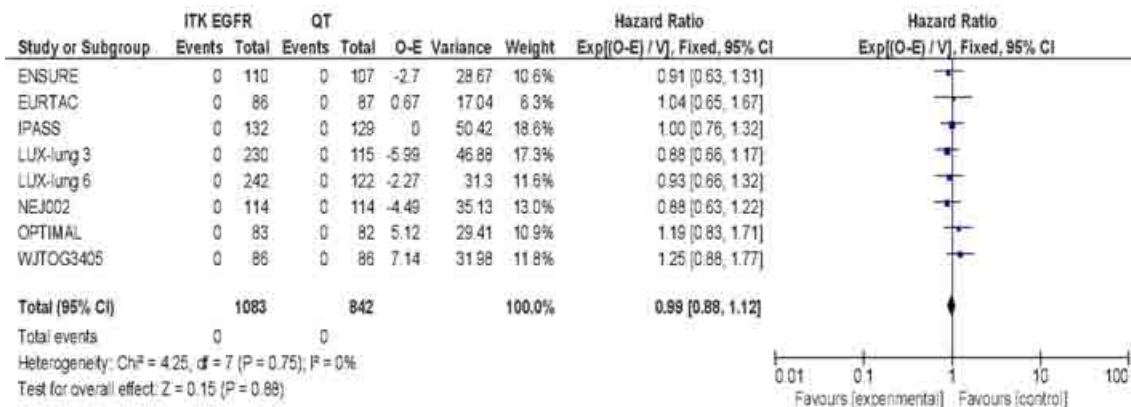
		Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	El enrolamiento se completó en 5 años Ensayo independiente por lo que retrasó el acceso a la medicación y estudios de valoración

	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
ENSURE	?	?	-	+	+	+	?
EURTAC	+	+	-	+	+	+	?
IPASS	+	+	-	-	+	+	?
LUX-lung 3	+	+	-	+	+	+	?
LUX-lung 6	+	+	-	+	+	+	?
LUX-lung 7	+	+	-	+	+	+	?
NEJ002	+	+	-	+	+	+	?
OPTIMAL	+	+	-	-	+	+	?
WJTOG3405	+	+	-	+	+	+	?
Yang y col	?	?	-	-	+	+	?

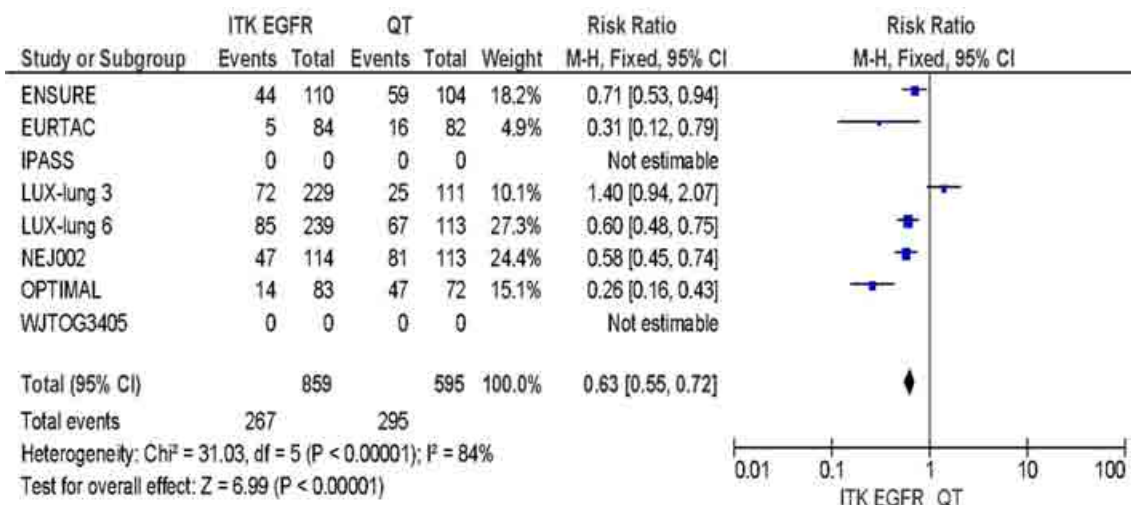
Metaanálisis SLP



Metaanálisis SVG



Metaanálisis EA G 3-4



OSIMERTINIB

FLAURA

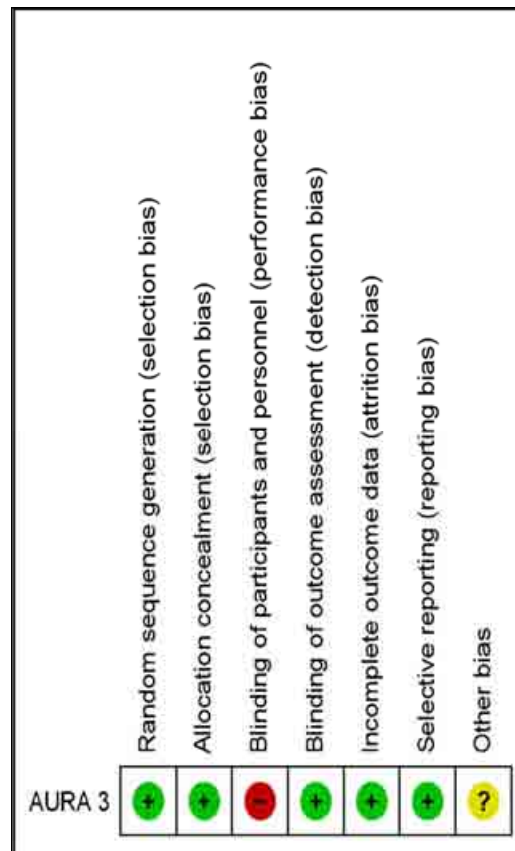
Métodos	ECA (1:1), fase III, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico
Participantes	CPCNP sin tratamiento previo, ECOG hasta 1 y presencia de EGFR DEL19 y L858R
Intervenciones	-Osimertinib 80 mg día vo (N=279) -Erlotinib 150 mg día (N=94) o Gefitinib 250 día (N=183)
Desenlaces	-PFP:SLP determinada por investigadores -PFS:SVG, TRO, duración de respuesta, seguridad
Notas	-No se empleo Afatinib debido a no estar disponible en países de centros participantes -Se permitió entrecruzamiento en presencia de T790M (abierta) (N=55) -La proporción de ptes que continuaron a pesar de la PE fue similar en los dos grupos (67%vs70%) -aprox 20% compromiso SNC (condición estable)

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: subtipo de mutación EGFR y región geográfica
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Bajo riesgo	Doble ciego
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Bajo riesgo	No detectado

AURA 3

Métodos	ECA (2:1), fase III, abierto y multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico progresados en primera línea a Erlotinib, Gefitinib o Afatinib y presencia de EGFR T790M y ECOG hasta 1
Intervenciones	-Osimertinib 80 mg día (N=279) -carboplatino AUC 5 o cisplatino 75mg/m ² + pemetrexed 500 mg/m ² cada 21 días hasta 6 ciclos (N=140)
Desenlaces	-PFP: SLP por investigador -PFS: SVG, TRO, duración de respuesta, reporte por pacientes y seguridad
Notas	Excluyó pacientes con metástasis en SNC no controladas Permitió mantenimiento con pemetrexed en ausencia de progresión en la rama control Permitió entrecruzamiento a la rama experimental (60% al momento del cierre: 15/04/2016)

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Centralizada, informatizada e interactiva Estratificación: origen asiático
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de la evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité evaluador independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos se utilizaron en el análisis Sin datos faltantes significativos
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica



ITKALK

CERITINIB

ASCEND 4

Métodos	ECA (1:1) Fase III, abierto, multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico (no escamoso) ALK + sin tratamiento previo y ECOG hasta 2
Intervenciones	-Ceritinib 750 mg día (ayunas) (N=189) -cisplatino 75 mg/m ² o carboplatino AUC 5 -6+ pemetrexed 500 mg/m ² por 4 ciclos con mantenimiento (N= 187) (73% recibieron mantenimiento)
Desenlaces	-PFP:SLP -PFS: SVG, SLP por inv, TRO, duración de la respuesta, TRO intracraneal, calidad de vida y seguri-

	dad
Notas	<p>Excluyó metástasis en SNC no controladas</p> <p>Solamente N=175 de la rama quimioterapia inicio tratamiento</p> <p>Permitió entrecruzamiento de quimioterapia a Ceritinib</p> <p>Un 75% (N=105 al cierre) de la rama quimioterapia recibió un inhibidor ALK, N=80 Ceritinib</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: ECOG, tratamiento neo-adyuvante previo, metástasis en SNC
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionada por compañía farmacéutica

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto y multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico (no escamoso) ALK + progresados o con intolerancia a Crizotinib y ECOG hasta 2
Intervenciones	-Ceritinib 750 mg día (ayunas) (N=115) -quimioterapia: pemetrexed 500 mg/m ² o docetaxel 75 mg/m ² (N=116)
Desenlaces	-PFP:SLP -PFS:SVG, TRO, duración de respuesta, tasa de control de enfermedad, tasa de respuesta intracraneal, tasa de control intracraneal su duración, calidad de vida y seguridad
Notas	El esquema de quimioterapia fue seleccionada por los investigadores Se permitió entrecruzamiento de quimioterapia a Ceritinib (63, 8%; N=64) La rama Ceritinib podía continuar más allá de progresión de enfermedad a criterio del investigador Incluyó metástasis en SNC asintomáticas no tratadas o tratadas pero sin requerimiento de esteroides

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: ECOG, metástasis en SNC
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron

desenlaces (sesgo de atrición)		utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica

	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
ASCEND 4	+	+	-	+	+	+	?
ASCEND-5	+	+	-	+	+	+	?

ALECTINIB

ALEX

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto, multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico ALK+ sin tratamiento previo ECOG hasta 2
Intervenciones	-Alectinib 600 mg dos veces al día (N=152) -Crizotinib 250 mg dos veces al día (N=151)
Desenlaces	-PFP: SLP (investigador) -PFS: SVG, SLP por comité revisor independiente, tiempo a la progresión en SNC, TRO, duración de respuesta, TRO en SNC y seguridad
Notas	Por protocolo no estaba aprobado entrecruzamiento sin embargo algunos pudieron recibir Alectinib a la progresión si estaba disponible en el país

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: ECOG, etnia, presencia de metástasis en SNC
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Riesgo incierto	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis 18% (N=27) de la rama Crizotinib declinó o se perdió del seguimiento vs 11% de la rama Alectinib (N=17)

Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica

ALUR

Métodos	ECA (2:1), fase III, abierto, multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico ALK+ progresados a doblete de platino y Crizotinib con ECOG hasta 2
Intervenciones	-Alectinib 600 mg dos veces al día(=72) -quimioterapia (N=35): pemetrexed 500mg/m ² (N=9) o docetaxel 75 mg/m ² (N=25) cada 21 días (a elección del investigador)
Desenlaces	-PFP: SLP por investigador -PFS: SVG; TRO en SNC, SLP por comité revisor independiente, TRO, tasa de control de enfermedad y duración de la respuesta, seguridad.
Notas	Incluyó metástasis en SNC asintomáticas o sintomáticas que no califiquen para radioterapia El entrecruzamiento de quimioterapia hacia Alectinib fue permitido Adiscreción del investigador se permitió continuar con Alectinib a la progresión

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: ECOG metastásis en SNC y radioterapia previa

Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica El esquema de quimioterapia fue seleccionado por investigador

NP28671

Métodos	Fase II, no comparado, abierto y multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico ALK+ progresado o intolerante a Crizotinib y ECOG hasta 2
Intervenciones	-Alectinib 600 mg dos veces por día (N=87)
Desenlaces	-PFP:TRO -PFS: SLP, SVG, DR, calidad de vida y seguridad
Notas	

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Alto riesgo	No aleatorizado
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	No aleatorizado
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Alto riesgo	Punto final primario determinado sobre subgrupo con enfermedad medible, diferente a la población con intención de tratar
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica

NP28673

Métodos	Fase II, , no comparado, abierto, multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico ALK+ progresado o intolerante a Crizotinib y ECOG hasta 2
Intervenciones	-Alectinib 600 mg dos veces por día (N=87)
Desenlaces	-PFP:TRO -PFS: SLP, SVG, DR, -calidad de vida, seguridad
Notas	

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Alto riesgo	No aleatorizado
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	No aleatorizado
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de evaluación de desenlaces (sesgo de detección)		Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Alto riesgo	Punto final primario determinado sobre subgrupo con enfermedad medible, diferente a la población con intención de tratar
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Subvencionado por compañía farmacéutica

	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
ALEX	+	+	-	+	?	+	?
ALUR	+	+	-	+	+	+	?
NP28671	-	-	-	+	-	+	?
NP28673	-	-	-	+	-	+	?

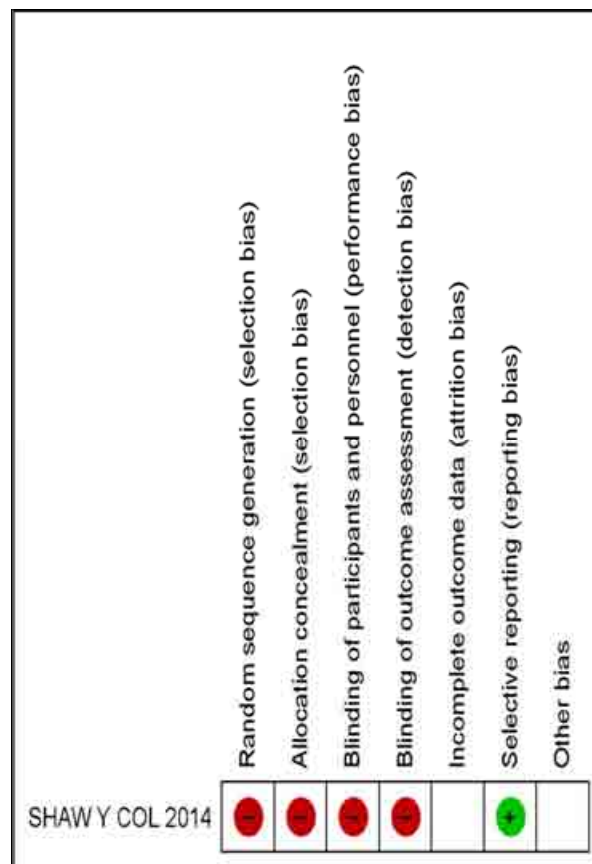
ITKROS-1

CRIZOTINIB

Shaw A. y col (2014)

Métodos	EC, no aleatorizado, fase I, abierto y multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico con presencia de ROS-1 y ECOG hasta 2 con o sin tratamiento sistémico previo.
Intervenciones	-Crizotinib 250 mg dos veces al día vía oral (N=50)
Desenlaces	-PFP:TRO
Notas	

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Ato riesgo	Ensayo de una sola rama
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Ato riesgo	Ensayo de una sola rama
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Ato riesgo	Abierto
Ciego de evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Ato riesgo	No presenta evaluación independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Riesgo incierto	
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	



BRAFⁱ

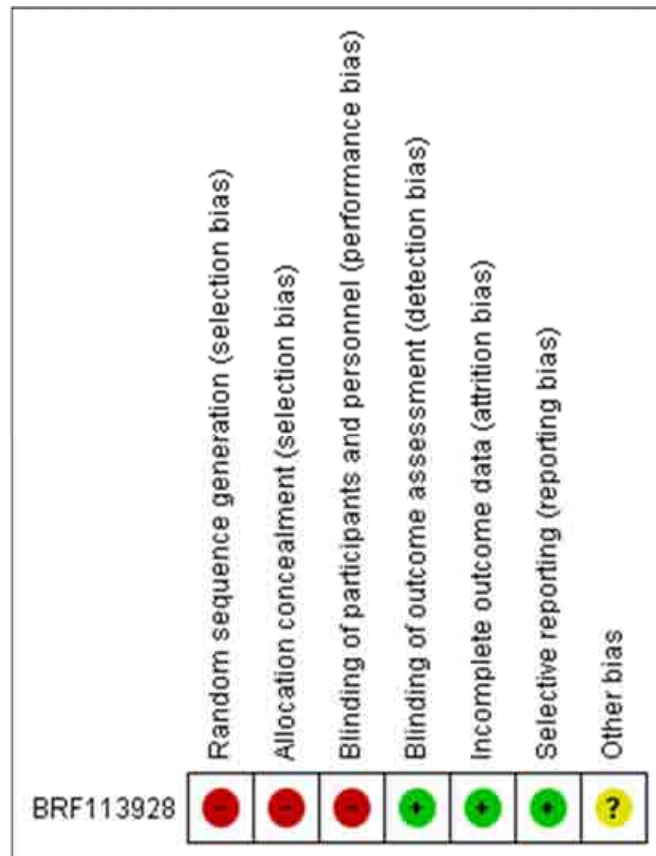
DABRAFENIB+TRAMETINIB

BRF113928

Métodos	EC, no aleatorizado, fase II, abierto y multicéntrico
Participantes	CPCNP metastásico con BRAF V600E presente y ECOG hasta 2 Cohorte B: con al menos un tratamiento previo con platino (67%), no más de 3 sistémicos (31%) n=57 Cohorte C: sin tratamiento previo n= 36
Intervenciones	-Dabrafenib 150 mg dos veces al día más Trametinib 2 mg al día vía oral en ciclos continuos de 21 días
Desenlaces	-PPF:TRO -PFS: SLP, duración de respuesta y seguridad
Notas	

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Alto Riesgo	Ensayo de una sola rama
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Alto Riesgo	Ensayo de una sola rama
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego de evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente

Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Sin pérdidas significativas en el seguimiento (12%)
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	El estudio fue diseñado por los autores académicos conjuntamente con representantes del patrocinador. Los datos fueron recolectados por el patrocinador y Analizado en colaboración con los autores



ANTIANGIOGÉNICOS

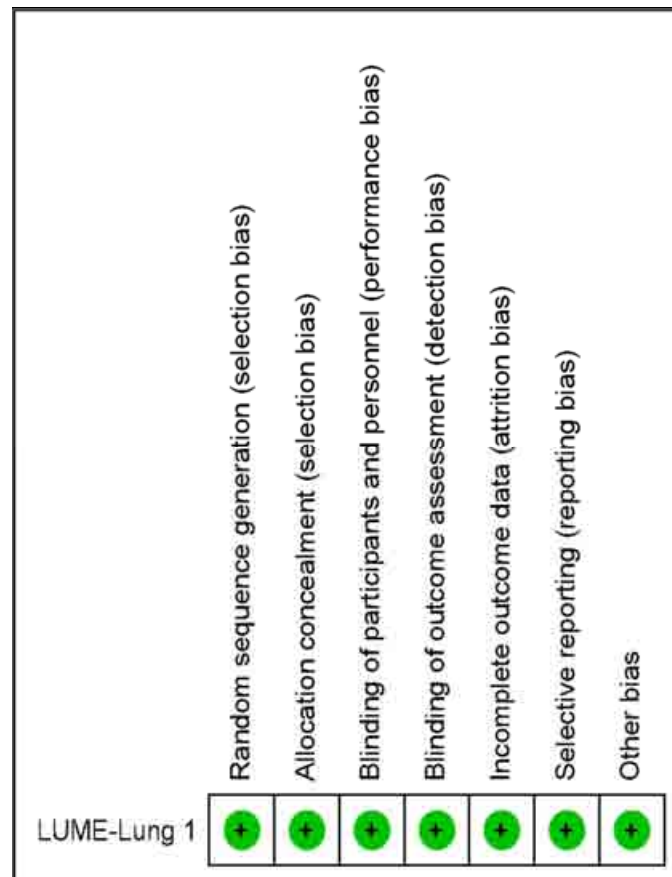
NINTEDANIB

LUME-lung 1

Métodos	ECA (1:1), fase III, doble ciego y multicéntrico
Participantes	CPCNP IIIB o IV o localmente recurrente progresados a 1 régimen de quimioterapia previo y ECOG hasta 1
Intervenciones	-Nintedanib 200 mg dos veces al día, del día 2 al 21 +docetaxel 75mg/m ² día 1 cada 21 días (N=655) -placebo dos veces al día, del día 2 al 21 +docetaxel 75mg/m ² día 1 cada 21 días (N=659) Hasta progresión o toxicidad inaceptable
Desenlaces	-PFP:SLP -PFS:SVG, TRO, duración de la respuesta, calidad de vida y seguridad
Notas	Entrecruzamiento no permitido

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Centralizada, informatizada e interactiva Estratificación: ECOG, uso de Bevacizumab, presencia de metástasis cerebrales e histología (adenocarcinoma-escamoso)
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central

Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Bajo riesgo	Ciego
Ciego de evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos se utilizaron en el análisis Sin datos faltantes significativos
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Bajo Riesgo	No detectado



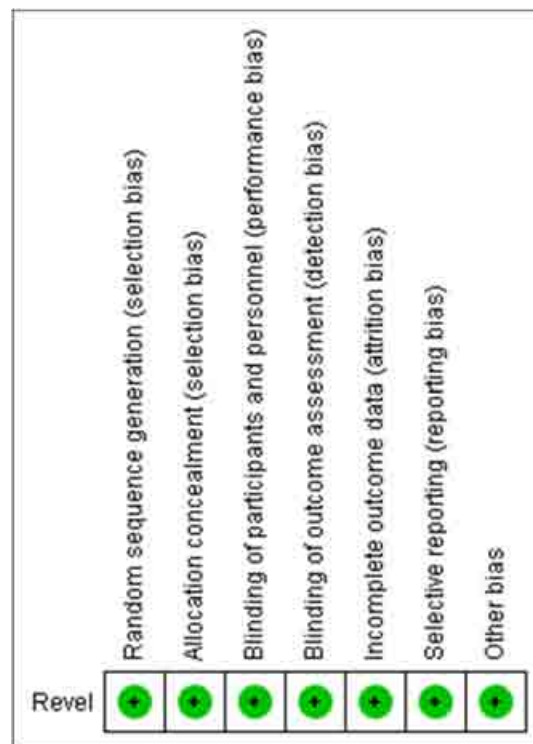
RAMUCIRUMAB

REVEL

Métodos	ECA (1:1), fase III, doble ciego, multicéntrico, internacional
Participantes	CPCNP estadio IV con un régimen de platino previo y ECOG hasta 1 Bevacizumab estuvo permitido en la primera línea y como mantenimiento
Intervenciones	-Ramucirumab 10 mg/kg + docetaxel 75 mg/m ² cada 21 días (N=628) -Placebo + docetaxel 75 mg/m ² cada 21 días (N=625)
Resultados	-PFP: SVG -PFS:SLP, TRO determinado por investigador, calidad de vida y seguridad
Notas	

Sesgo	Juicio	Casual
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Centralizada, informatizada e interactiva Estratificación: ECOG, género, terapia previa de mantenimiento y región geográfica
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Bajo riesgo	Doble Ciego

Ciego de evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos se utilizaron en el análisis Sin datos faltantes significativos
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Bajo riesgo	No detectado



BEVACIZUMAB

-Extraído de Han S. y col (2018)

A

	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
Johnson 2004	+	?	-	+	?	+	+
Niho 2012	+	?	?	+	+	+	+
Sanlder 2006	+	?	?	+	+	+	+
Soria 2011	+	?	-	?	+	+	+
Zhou 2015	+	+	+	+	+	+	+

-Extraído de Shan F. y col (2018)

	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
E.Barlesi 2014	+	?	-	?	+	+	+
J.Patel 2013	+	?	-	?	+	+	+
M.Karayama 2016	+	+	-	?	+	+	+

PEMETREXED

-Extraído de Hu X. y col (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
Barlesi2014	+	?	-	-	+	?	?
Brodówicz2006	+	?	?	?	-	?	?
Ciuleanu2009	+	+	+	+	+	?	?
Galetta2015	+	?	?	?	-	+	+
Karayama2013	+	?	-	-	+	?	?
Mubarak2012	+	?	-	-	+	+	+
Patel2013	+	?	-	-	-	?	+
Paz-Ares2012	+	+	+	+	+	+	+
Perol2012	+	+	-	-	+	?	?
Zinner2015	+	?	-	-	+	+	+

INMUNOTERAPIA

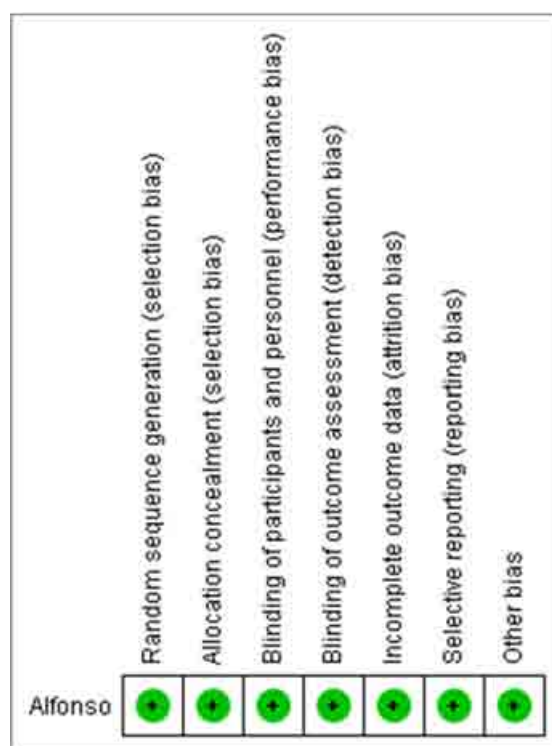
RACOTUMOMAB

Alfonso s. y col (2014)

Métodos	ECA (1:1), fase III, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico
Participantes	CPCNP estadio IIIb o IV, con ausencia de progresión luego de la primera línea, enfermedad medible y ECOG hasta 2
Intervenciones	-Racotumomab 15 dosis de 1 mg ID (N=87) 5 dosis administradas cada 2 semanas. Luego cada 4 semanas, durante 1 año (10 dosis). Después de que se completó el tratamiento (15 dosis de vacuna o placebo), se abrió el cegamiento y solo los pacientes en el brazo de racotumomab continuaron la vacunación cada 4 semanas, incluso más allá de la progresión. -placebo (N=89)
Resultados	-PFP:SVG -PFS:, SLP, respuesta inmunológica y seguridad
Notas	

Sesgo	juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Sistema automático MINIM
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Sistema automático MINIM Sobres sellados
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Bajo riesgo	Doble ciego Idénticas características organolépticas

Ciego de evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Doble ciego
Datos incompletos de desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	No detectado
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Bajo riesgo	No detectado



PEMBROLIZUMAB

Keynote 021

Métodos	ECA (1:1), fase II, abierto y muticéntrico
Participantes	CPCNP metastásico sin tratamiento previo, histología no escamosa y con ECOG hasta 1
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab 200 mg +platino+pemetrexed cada 3 semanas por 4 ciclos, mantenimiento pemetrexed+pembrolizumab hasta 35 ciclos (N=60) - Platino+Pemtetrexed+placebo (N=63)

Desenlaces	-PFP:TRO -PFS: SLP, SVG (descriptiva) duración de la respuesta y seguridad
Notas	Se excluyeron aquellos pacientes con EGFR mutado y rearreglo de ALK Se permitió el entrecruzamiento

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: PD-L1 <1% o ≥1%
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	SVG fue un punto final secundario sin valor alfa para detectar diferencias estadísticamente significativas

Keynote 189

Métodos	ECA (2:1), fase III, doble ciego y muticéntrico
Participantes	CPCNP metastásico sin tratamiento previo, histología no escamosa y con ECOG hasta 1
Intervenciones	- Pembrolizumab 200 mg +platino+pemetrexed cada 3 semanas por 4 ciclos, mantenimiento pemetrexed+pembrolizumab hasta 35 ciclos (N=410) - Platino+Pemetrexed+placebo (N=206)

Desenlaces	-PFP:SVG y SLP -PFS: TRO, duración de la respuesta y seguridad
Notas	Se excluyeron aquellos pacientes con EGFR mutado y rearreglo de ALK Los participantes fueron estratificados según: PD-L1 mayor o menor a 1 % Se permitió el entrecruzamiento.

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: PD-L1 mayor o menor a 1 %, empleo de cis o carboplatino y fumadores
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Bajo riesgo	Doble ciego controlado por placebo
Ciego evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	Permitió entrecruzamiento (estos datos no fueron censurados al tiempo del mismo)

Keynote 024

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto y muticéntrico
Participantes	CPCNP metastásico sin tratamiento previo, ECOG

	hasta 1 y expresión de PD-L1 >50%
Intervenciones	- Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas hasta 35 ciclos (N=154) - QT 4 a 6 ciclos (N=151) (elegida por investigadores)
Desenlaces	-PFP:SLP -PFS: SVG, TRO, duración de la respuesta y seguridad
Notas	Se excluyeron aquellos pacientes con EGFR mutado y rearreglo de ALK Se permitió el entrecruzamiento

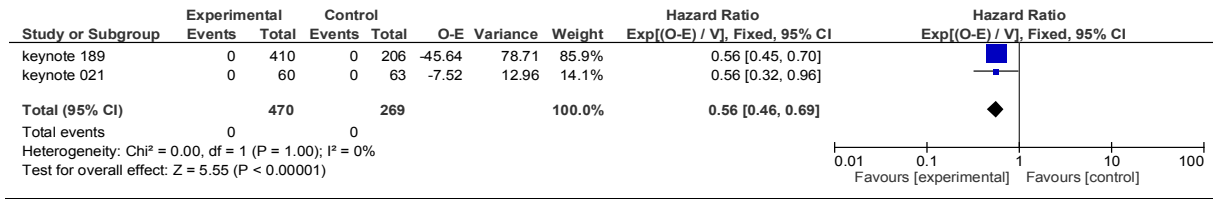
Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: ECOG y subtipo histológico
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	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)
--	--	---

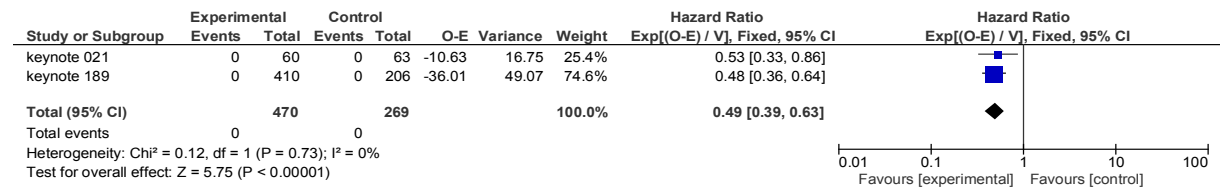
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gandhi L 2018	+	+	+	+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

METANÁLISIS PEMBROLIZUMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN CPCNP SIN TRATAMIENTO PREVIO

SVG



SLP



Keynote 010

Métodos	ECA (1:1:), fase II-III, abierto y muticéntrico
Participantes	CPCNP metastásico previamente tratado, ECOG hasta 1 y PD-L1 >1%
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab 10 mg /kg cada 3 semanas (N=346) hasta 24 meses - Pembrolizumab (N=344) 2 mg/kg cada 3 semanas hasta 24 meses - Docetaxel 75 mg/m²(N=343)
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> -PFP: SVG y SLP tanto en la población total del estudio como en el subgrupo con expresión PD-L1 mayor o igual al 50%. -PFS: TRO, duración de la respuesta y seguridad
Notas	<p>Los pacientes que presentaban mutación de EGFR o rearreglo de ALK debían haber progresado a inhibidores de tirosina quinasa</p> <p>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</p> <p>No se permitió el entrecruzamiento</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: PD-L1 mayor o menor del 50% luego del reclutamiento de 441 pacientes y de que el punto de corte fue establecido
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación de desenlaces (sesgo de 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 de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	No permitió entrecruzamiento 34 pacientes asignados a docetaxel retiraron el consentimiento previo al inicio del tratamiento. 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

NIVOLUMAB

CheckMate 017

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto y muticéntrico
Participantes	CPCNP metastásico previamente tratados, histología escamosa y con ECOG hasta 1
Intervenciones	- Nivolumab 3 mg /kg cada 14 días (N=135) - Docetaxel 75 mg/m ² (N=137)
Desenlaces	-PFP:SVG -PFS: SLP, TRO, duración de la respuesta y seguridad
Notas	19% de los pacientes enrolados presentaba metástasis tratadas y controladas en sistema nervioso central (SNC) No permitió entrecruzamiento

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: uso previo de paclitaxel y región geográfica
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Bajo riesgo	No detectado

CheckMate 057

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto y muticéntrico
Participantes	CPCNP metastásico previamente tratados, histología no escamosa y con ECOG hasta 1
Intervenciones	- Nivolumab 3 mg /kg cada 14 días (N=292) - Docetaxel 75 mg/m ² (N=290)
Desenlaces	-PFP:SVG -PFS: SLP, TRO, duración de la respuesta y seguridad
Notas	El estudio permitió incluir pacientes con mutación en EGFR, KRAS o rearrreglo de ALK que hubieran previamente recibido tratamiento dirigido.

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: terapia previa de mantenimiento y línea de quimioterapia (segunda o tercera)
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comité revisor independiente
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado

Otros sesgos	Riesgo incierto	No permitió 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	+	+	-	+	+	+	+

ATEZOLIZUMAB

POPLAR

Métodos	ECA (1:1), fase II, abierto y muticéntrico
Participantes	CPCNP metastásico previamente tratados y ECOG hasta 1
Intervenciones	- Atezolizumab 1200 mg cada 3 semanas (N=144) - Docetaxel 75 mg/m ² (N=143)
Desenlaces	-PFP:SVG en la población total del estudio y en aquellos pacientes con PD-L1 positivo (T/IC 1-2-3) -PFS: SLP, TRO, duración de la respuesta y seguridad
Notas	El estudio permitió incluir pacientes con mutación en EGFR, KRAS o rearrreglo de ALK que hubieran previamente recibido tratamiento dirigido No se permitió el entrecruzamiento

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: histología, líneas previas de tratamiento y expresión de PD-L1 en células tumorales e inmunes
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Riesgo incierto	Comité revisor (lo cita como interno no independiente) SLP y TRO determinadas por investigadores
Datos incompletos de	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos

desenlaces (sesgo de atrición)		fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	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

OAK

Métodos	ECA (1:1), fase III, abierto y muticéntrico
Participantes	CPCNP metastásico previamente tratados y ECOG hasta 1
Intervenciones	- Atezolizumab 1200 mg cada 3 semanas (N=425) - Docetaxel 75 mg/m ² (N=425)
Desenlaces	-PFP:SVG en la población total del estudio y en aquellos pacientes con PD-L1 positivo (T/IC 1-2-3) -PFS: SLP, TRO, duración de la respuesta y seguridad
Notas	El estudio permitió incluir pacientes con mutación en EGFR, KRAS o rearrreglo de ALK que hubieran previamente recibido tratamiento dirigido No se permitió el entrecruzamiento

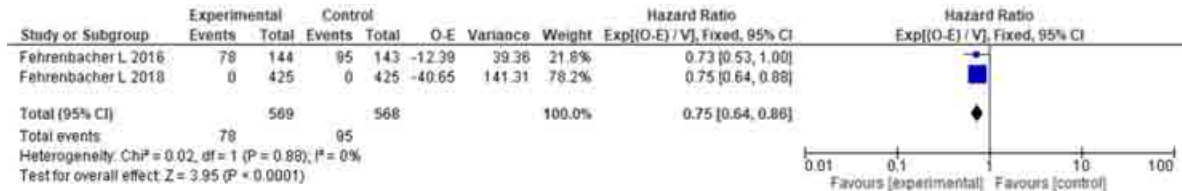
Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia de la aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Central, informatizada e interactiva Estratificación: histología, líneas previas de tratamiento y expresión de PD-L1.
Ocultamiento de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación central
Ciego de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación de desenlaces (sesgo de detección)	Riesgo incierto	Comité revisor independiente solamente para seguridad. SLP y TRO determinadas por investigadores
Datos incompletos de desenlaces (sesgo de atrición)	Bajo riesgo	Todos los pacientes incluidos fueron utilizados en el análisis Sin pérdida significativa de seguimiento
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	No detectado
Otros sesgos	Riesgo incierto	34 pacientes aleatorizados a recibir docetaxel no recibieron la intervención (vs 4 en Atezolizumab). No permitió entrecruzamiento

Recomendaciones basadas
en evidencia

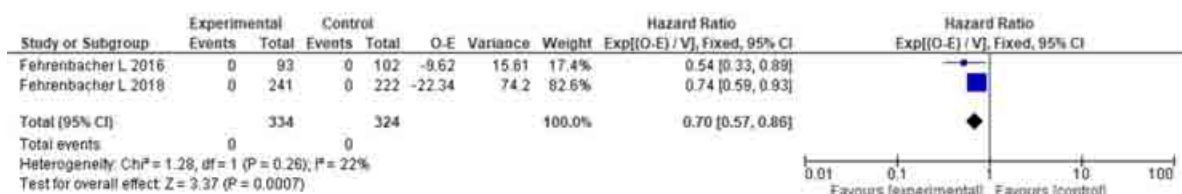
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fehrenbacher L. 2016	+	+	●		+	+	+
Fehrenbacher L. 2018	+	+	●		+	+	

METANÁLISIS ATEZOLIZUMAB EN CPCNP PREVIAMENTE TRATADOS

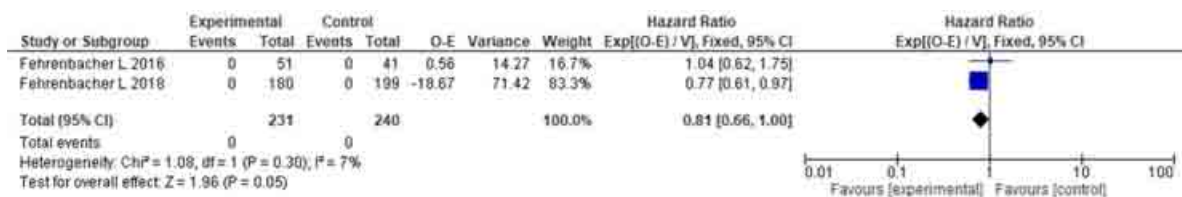
SVG



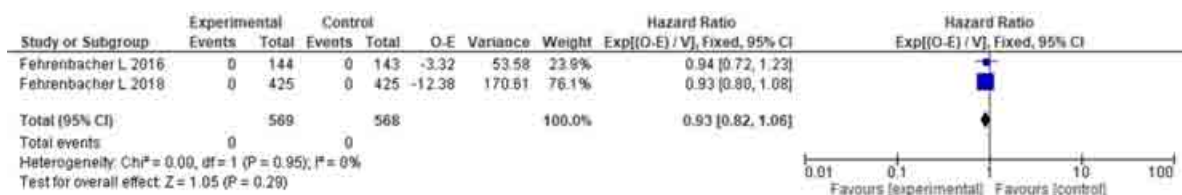
SVG TC/IC₁₂₃



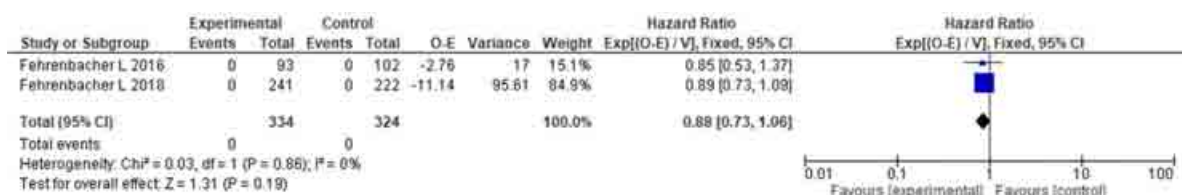
SVG TC/IC₀



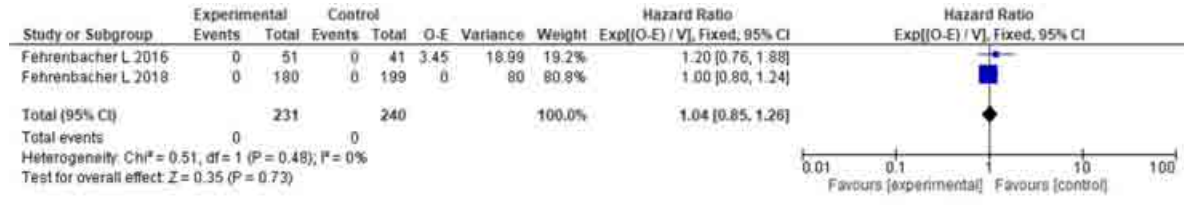
SLP



SLP TC/IC₁₂₃



SLP TC/IC₀



3. ESCALAS DE MEDICIÓN ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

CUADRO 1: ESCALA DE KARNOSFSKY²⁰³

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.

CUADRO 2: PERFORMANCE STATUS (PS) SEGÚN EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)²⁰⁴

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)

²⁰³Yates 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

²⁰⁴Oken 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

CUADRO 3: COMPARACIÓN DE PS ECOG Y KARNOFSKY²⁰⁵

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

RECIST ²⁰⁶

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

²⁰⁵Buccheri 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

²⁰⁶Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck 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

Del inglés, **Charlson Comorbidity Index (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.^{207,208}

CATCAE²⁰⁹

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) Metaanálisis y Revisiones sistemáticas: Se utiliza las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN 50.²¹⁰

2) Ensayos clínicos

La valoración del diseño y ejecución del estudio (evaluación del riesgo de sesgo) la realizamos según **GRADE**²¹¹ 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 éstas²¹². Evalúa

²⁰⁷ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383. PMID: 3558716

²⁰⁸ Charlson 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

²⁰⁹ Disponible en: evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

²¹⁰ SIGN 50. A guideline developer's handbook. 2013. Disponible en: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html [Agosto 2013]

²¹¹ Guyatt, 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

²¹² The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, www.agreecollaboration.org

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.

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**



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación