

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas, metastásico, EGFR y ALK negativo.

Versión 1

Septiembre 2021

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

Autores

Metodólogos

Lina María Gómez Espitia. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Adriana Arango Luque, odontóloga, MSc en Epidemiología. Directora de medicina basada en evidencia(E)

Claudia Isabel Hernández. Enf, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix

Ana María Parra. Enf, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix

Jahir Alexander Soto Mora. FT, MSc en epidemiología. Investigador de Medicina Basada en la Evidencia-NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia.MD, PhD(c) en Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix

Diego Rosselli. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix

Expertos temáticos

Andrés Felipe Cardona, MD. Especialista en oncología.

Luis Eduardo Pino, MD. Especialista en oncología.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de MSD, Colombia.

Fuentes de financiación

MSD, Colombia

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de efectividad y seguridad.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente protocolo se realizó de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403

<http://www.neuroeconomix.com/> - jsoto@neuroeconomix.com

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

1. Objetivo y alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia para el manejo de primera línea de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso, metastásico, con receptores de ALK y EGFR negativos, de acuerdo con las recomendaciones definidas en el manual metodológico del IETS.

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de pembrolizumab en combinación de quimioterapia para el manejo de primera línea de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso, metastásico, con receptores de ALK y EGFR negativos, frente a su(s) comparador(es). Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud.

2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará con base en los lineamientos establecidos en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

En pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso, metastásico, con receptores de ALK y EGFR negativos, ¿cuál es la efectividad clínica y seguridad del pembrolizumab en combinación con quimioterapia comparado con inhibidores de punto de control en monoterapia (pembrolizumab, atezolizumab), inhibidores de punto de control combinados (nivolumab/ipilimumab), inhibidores de punto de control en combinación con quimioterapia (atezolizumab/carboplatino/paclitaxel/bevacizumab, nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/platino, atezolizumab/carboplatino/paclitaxel) y quimioterapia a base de platino (cisplatin o carboplatino más pemetrexed) en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta global, parcial y completa, calidad de vida, duración de la respuesta, eventos adversos, eventos adversos serios, abandono de tratamiento debido a evento adverso, eventos adversos inmunorelacionados, ajuste de dosis de quimioterapia y neumonitis?

- Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

Delimitación de la población, los comparadores y los desenlaces a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- ASCO | American Society of Clinical Oncology
- ESMO | European Society for Medical Oncology
- NCCN | National Comprehensive Cancer Network
- SEOM | Sociedad Española de Oncología Médica
- Guidelines International Network (GIN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

Además, se complementó la consulta con una búsqueda rápida de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios. Se revisó la batería de desenlaces en salud propuesta por el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) y la base de datos de la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), para construir un listado preliminar de desenlaces.

Esta pregunta fue validada por dos especialistas en oncología y cuatro metodólogos expertos en evaluación y síntesis de evidencia científica. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes en relación con desenlaces de interés.

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”

Tabla 1 Pregunta de evaluación en estructura PICOT

Población Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	Población adulta (>18 años) con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso, metastásico, con receptores de ALK Y EGFR negativos
Intervención La tecnología en salud de interés	Pembrolizumab combinado con quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> ○ (pembrolizumab/platino/pemetrexed))
Comparación Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas	Quimioterapia con platino <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplastino y pemetrexed ○ Carboplatino y pemetrexed Inhibidores de punto de control en monoterapia

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

<p>estrategias metodológicas empleadas como grupo de control</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab ○ Atezolizumab <p>Inhibidores de punto de control combinados</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nivolumab/ ipilimumab <p>Inhibidores de punto de control combinados con quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Atezolizumab/carboplatino/paclitaxel/bevacizumab ○ Atezolizumab/ carboplatin/paclitaxel. ○ Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/platino
<p>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)</p> <p>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)</p>	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Supervivencia Global ○ Supervivencia libre de progresión ○ Tasa de respuesta global ○ Tasa de respuesta parcial ○ Tasa de respuesta completa ○ Duración de la respuesta ○ Calidad de vida <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cualquier evento adverso ○ Eventos adversos serios ○ Abandono del tratamiento debido a un evento adverso ○ Eventos adversos inmunorelacionados ○ Ajuste de la dosis (Quimioterapia) ○ Eventos adversos específicos (neumonitis)
<p>Subgrupos de interés</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Niveles de expresión de PDL-1. ○ Estado funcional (ECOG score).
<p>Tipo de estudio</p> <p>Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación</p>	<p>Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (<i>overviews</i>, <i>umbrella</i> o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. En caso de no identificar revisiones sistemáticas, se realizará la búsqueda de estudios primarios.</p>
<p>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</p>	

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

- Si se encuentra en la evidencia recolectada dentro del proceso de revisión, datos segregados de la población hispana en relación a los desenlaces de efectividad y seguridad, se plantea hacer un análisis en forma narrativa de esta información.

3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de expertos clínicos y pacientes respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por expertos clínicos y paciente. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (2).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).			Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Se contó con la participación de dos especialistas en oncología y un paciente con adenocarcinoma de pulmón, metastásico, ALK T EGFR negativos.

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Un total de siete de los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos, mientras que el resto de desenlaces fueron considerados importantes, pero no críticos. Ningún desenlace fue considerado de importancia limitada para la toma de decisiones. La calificación de cada desenlace se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2 Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace

Desenlace	Puntuación media del grupo
Supervivencia global	8,7 - Crítico
Supervivencia libre de progresión	7,3 - Crítico
Duración de la respuesta	5,7 - Importante
Tasa de respuesta global	7,3 - Crítico

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

Tasa de respuesta parcial	6,0 - Importante
Tasa de respuesta completa	7,0 - Importante
Calidad de vida	6,7 - Importante
Cualquier evento adverso	4,0 - Importante
Eventos adversos serios	8,3 - Crítico
Abandono del tratamiento debido a un evento adverso	7,0 - Crítico
Eventos adversos inmunorelacionados	7,0 - Crítico
Eventos adversos específicos (neumonitis)	7,3 - Crítico
Ajuste de dosis (quimioterapia)	6,0 - Importante

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos e importantes.

4. Criterios de elegibilidad

4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces, subgrupos de interés y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

- Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metaanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (3). Ante la ausencia de revisiones sistemáticas se incluirán ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Se incluirán estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

4.2. Criterios de exclusión

Ninguno

5. Metodología para desarrollar la pregunta de evaluación

5.1. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (3).

5.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations* y *Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Ovid*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Ovid*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (plataforma *Ovid*)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, el Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma *Ovid*).

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “Adenocarcinoma”, “ Non-small-cell-lung“, “Non-small cell lung cáncer”, “Non-squamous”, “Pembrolizumab”, “Lung cancer”, “Firts line”, “Advanced”, “metastatic”, “Immunotherapy”, “Chemotherapy” “Atezolizumab”, “Nivolumab” ,“Ipilimumab”. La estrategia de búsqueda estará compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementará con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitará empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas. Esta estrategia se adaptará para las diferentes fuentes de información.

Se realizará además una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA) y Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

5.1.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.
- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

5.1.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas identificadas

Las RSL seleccionadas serán objeto de una actualización de la búsqueda de estudios primarios. Se realizará una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y WHO International Clinical Trials Registry Platform, empleando las estrategias de búsqueda diseñadas para la

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

evaluación, limitadas por ensayos clínicos y sin restricción de idioma. Las revisiones se actualizarán con estudios publicados entre la fecha de búsqueda de la revisión de publicación más reciente y la fecha actual.

5.2. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias basada en título y resumen, se efectuará por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos entre los pares serán resueltos por consenso. Dos revisores realizarán la selección de estudios verificando los criterios de elegibilidad en el texto completo de las referencias preseleccionadas. Los resultados de estas fases se resumirán mediante un diagrama PRISMA.

5.3. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad de los estudios seleccionados será evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones sistemáticas: ROBIS
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o metanálisis en red: IQWiG
- Ensayos clínicos: herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: ROBINS-I

5.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características y resultados de los estudios incluidos se reportarán mediante una descripción narrativa, o en tablas de evidencia. Se contemplará la posibilidad de llevar a cabo un metanálisis *de novo*, ante la ausencia de una medida combinada del efecto en las revisiones seleccionadas, o un metanálisis de comparaciones indirectas en caso de no disponer de evidencia directa entre la intervención de interés y sus comparadores, considerando previamente la disponibilidad de estudios primarios con baja heterogeneidad y un comparador común.

La calidad del conjunto de la evidencia será evaluada con el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), para lo cual se incluirá un perfil de evidencia para las comparaciones y desenlaces de interés.

6. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

Nota: la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

Evaluación de efectividad y seguridad de pembrolizumab para el manejo en primera línea del cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas metastásico, EGFR y ALK negativo.

Referencias

1. Díaz M, Peña E, Mejía A. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395–400.
3. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011.
4. Hanna, Nasser H., et al. "Therapy for stage IV non–small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update." *Journal of Clinical Oncology* (2020).
5. Planchard, D., et al. "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 29 (2018): iv192-iv237. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee.
6. The National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer. 2021
7. National Comprehensive Cancer Network. "NCCN Guidelines Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 5.2021: (2021).
8. Barrón-Barrón, Feliciano, et al. "Guía de Práctica Clínica Nacional para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos." *salud pública de méxico* 61.3, may-jun (2019): 359-414.
9. Majem, Margarita, et al. "SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018)." *Clinical and Translational Oncology* 21.1 (2019): 3-17.