



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE QUIMIOTERAPIA COMO PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CANCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ALK-POSITIVO



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2019



IETSI
EsSalud | INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.



CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de quimioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo. Dictamen de Recomendación de Tecnología Sanitaria N° 003-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IC	Intervalo de confianza
MA	Meta-análisis
NSCLC	cáncer de pulmón de células no pequeñas
RS	Revisión sistemática
RR	Riesgo relativo
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TRO	Tasa de respuesta objetiva



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	10
III. METODOLOGÍA.....	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
IV. RESULTADOS.....	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
i. META-ANÁLISIS.....	15
ii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	19
iii. LITERATURA SUGERIDA POR EL ESPECIALISTA.....	21
V. DISCUSIÓN.....	24
VI. CONCLUSIONES.....	27
VII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	28



I. RESUMEN EJECUTIVO

- De todos los tipos de cáncer de pulmón, el 85 % corresponde al de células no pequeñas (NSCLC) y de estos, entre el 3 % y el 7 % presenta reordenamiento del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (i.e., Anaplastic lymphoma kinase [ALK] positivo). En general, la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con NSCLC es entre 1 % y 16 %.
- Históricamente, el tratamiento estándar recomendando en las guías de práctica clínica (GPC) internacionales para pacientes con NSCLC ha sido el tratamiento sistémico con quimioterapia. En EsSalud se cuenta con esquemas de quimioterapia que consisten en combinaciones de cisplatino o carboplatino, con pemetrexed, paclitaxel, docetaxel o gemcitabina. Por lo que, las nuevas tecnologías para el tratamiento de NSCLC a ser evaluadas para su uso dentro de la institución deben mostrar un beneficio frente a los esquemas de quimioterapia actualmente disponibles.
- Algunos especialistas de la institución han manifestado la hipótesis de que en la población específica de pacientes con NSCLC ALK-positivo el efecto de la quimioterapia se ve reducido, por lo cual, la quimioterapia podría no ser una alternativa de tratamiento apropiada para dicha población específica, lo que a su vez llevaría a que ésta no pueda ser considerada como comparador en la evaluación de nuevas tecnologías para esta población. Así, surge la necesidad de evaluar la evidencia científica detrás del uso de quimioterapia en población NSCLC ALK positivo que ayude a esclarecer si efectivamente esta es una alternativa razonable de primera línea de tratamiento en dicha población, y de esta manera pueda sostenerse como comparador en preguntas PICO donde se evalúen las nuevas alternativas para este grupo específico de pacientes.
- Por lo mencionado, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de quimioterapia frente a placebo como primera línea de tratamiento en pacientes con NSCLC avanzado ALK positivo, con la finalidad de determinar si se trata de un comparador apropiado.
- Luego de una búsqueda sistemática de la literatura, no se identificó ningún estudio que evaluara el uso de quimioterapia versus placebo, específicamente, en pacientes con NSCLC ALK positivo. No obstante, se identificaron dos meta-análisis (MA) de buena calidad metodológica realizados por NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, uno de 1995 y una actualización del mismo del 2008, donde se evalúa la eficacia comparativa de quimioterapia más terapia de



soporte versus terapia de soporte sola¹ en pacientes con NSCLC (es decir, sin tomar en cuenta la mutación ALK) así como un MA de baja calidad metodológica publicado por Wang et al en 2017 que tuvo como objetivo evaluar diferencias en la respuesta a distintos tratamientos entre pacientes ALK positivo y ALK negativo.



- Los resultados provenientes de los MA de 1995 y 2008 muestran un beneficio en el uso de quimioterapia frente a placebo en el tratamiento de pacientes con NSCLC en general (independientemente del status de ALK²), con lo que este tratamiento sistémico se ha mantenido como el estándar en dicha población de pacientes. Así, ambos MA son consistentes en mostrar una ganancia en la mediana de supervivencia global de 1.5 meses con el uso de quimioterapia, en comparación con placebo en pacientes con NSCLC. Estos resultados brindan información de la eficacia de quimioterapia en la población con NSCLC en general, independientemente del status de ALK, por lo que no permite concluir de manera específica con respecto al subgrupo de pacientes ALK-positivo.



- Por otra parte, en el MA de Wang et al de 2017 la única información pertinente para el presente dictamen (aunque de baja calidad) proviene del análisis por subgrupo según esquema de quimioterapia empleada (i.e., quimioterapia basada en platinos-que no incluye pemetrexed- versus quimioterapia basada en pemetrexed), los cuales arrojaron diferentes asociaciones entre el estatus ALK y la tasa de respuesta objetiva. Así, se observó que dentro del grupo que recibió quimioterapia basada en pemetrexed, los pacientes con ALK positivo tenían una mejor tasa de respuesta objetiva (TRO) que los pacientes ALK negativo. Mientras que, por el contrario, los pacientes ALK negativo presentaron una mejor TRO en comparación a los ALK positivo cuando se empleó quimioterapia a base de platinos. En ambos casos las diferencias fueron estadísticamente significativas. Es de notar que los estudios incluidos en el MA de Wang et al., que evaluaron pemetrexed incluyeron regímenes de pemetrexed en monoterapia o de pemetrexed en combinación con platino u otro agente, observándose un beneficio en pacientes ALK positivo en comparación con otros subtipos moleculares. Esto va en línea con lo observado en el MA de Wang et al., cuyos resultados sugerirían que no todos los esquemas de quimioterapia tienen la misma eficacia en los pacientes ALK positivo, y que particularmente la quimioterapia basada en pemetrexed ofrece mejores resultados que otros esquemas quimioterapéuticos en este subgrupo. Es de tener en cuenta que los resultados observados solo brindan cierta evidencia con respecto a una posible diferenciación en la respuesta de los pacientes ALK positivo, en comparación con los ALK negativo, frente a los diferentes tipos de quimioterapia.



¹ Esto sería equivalente a comparar el uso de quimioterapia versus placebo, puesto que en ambos grupos se brindó mejor terapia de soporte.

² Esto quiere decir que se incluyó tanto a los pacientes con ALK negativo como ALK positivo dentro del estudio.

- Por otro lado, al revisar los estudios incluidos dentro del MA Wang et al., de manera independiente, se observa que los resultados sugieren que en general no hay diferencias en la respuesta al tratamiento con quimioterapia entre pacientes ALK positivo y otros subtipos moleculares. Sin embargo, la naturaleza observacional de los estudios no permite concluir con certeza con respecto a ello. De igual manera, los resultados del MA por subgrupo se trata de evidencia de baja calidad y tampoco permiten responder directamente a la pregunta PICO de interés.
- Así, resumiendo, a la fecha no se ha identificado evidencia que permita responder de manera directa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. No obstante, en los MA realizados por la NSCLC Meta-analysis Collaborative Group se observa un beneficio en el uso de esquemas quimioterapéuticos con respecto a placebo en pacientes con NSCLC en general, sin diferenciar subtipos moleculares. Adicionalmente, el MA de Wang et al. y los estudios incluidos que fueron evaluados también de manera independiente, no mostraron diferencias en la respuesta al tratamiento con quimioterapia entre pacientes ALK positivo y otros subtipos moleculares. Sin embargo, el MA de Wang et al. al analizar específicamente por tipo de esquema quimioterapéutico encontró que los pacientes con ALK positivo tenían una mejor TRO que los pacientes ALK negativo cuando se usó quimioterapia a base de pemetrexed. No obstante, es de notar que la evidencia disponible a la fecha para responder a la pregunta PICO de interés es de baja calidad y no permite concluir con certeza con respecto a la eficacia de quimioterapia, en comparación con placebo, en pacientes con NSCLC ALK positivo.
- Por lo tanto, se tiene evidencia que con respecto al tratamiento que solo incluye terapia de soporte, el adicionar a esta terapia la quimioterapia, se tiene un beneficio clínico en la sobrevida global, aunque pequeño, en pacientes NSCLC en general sin diferenciar por subtipo molecular (es decir, en la población que incluye tanto a los ALK positivos como a los negativos). De manera interesante, también hemos encontrado evidencia exploratoria que sugiere que las quimioterapias basadas en pemetrexed serían de algún mayor beneficio que las terapias sin pemetrexed para los pacientes con NSCLC ALK positivo. Finalmente, no hemos encontrado evidencia alguna que sugiera que adicionar quimioterapia a la mejor terapia de soporte, sea de similar o peor efecto que solo brindar mejor terapia de soporte para los pacientes NSCLC ALK positivo.
- Con todo lo mencionado, a la fecha no es posible sustentar de manera razonable que los pacientes NSCLC ALK positivo no se beneficien del uso de quimioterapia. Por lo que se considera que es un comparador válido en la evaluación de nuevas tecnologías sanitarias que puedan surgir para el tratamiento de pacientes NSCLC ALK positivo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de una tecnología sobre la eficacia y seguridad de quimioterapia basada en platino como primera línea de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo. Esta evaluación ha surgido de la necesidad de conocer si la quimioterapia es un tratamiento estándar apropiado de primera línea en la población específica mencionada de manera que este pueda ser utilizado como comparador para la evaluación de nuevas tecnologías para el mismo grupo terapéutico. Ello responde a ciertas observaciones en la literatura donde se menciona que la eficacia de la quimioterapia se ve reducida sustancialmente en los pacientes ALK positivo, las cuales han llevado a que algunos especialistas locales, a raíz del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 donde se evaluó el uso de alectinib como primera línea de tratamiento en pacientes ALK positivo, propongan la evaluación del uso de quimioterapia específicamente en dicha población, para esclarecer si ésta es una alternativa razonable como primera línea de tratamiento y de esta manera pueda sostenerse su consideración como comparador en preguntas PICO donde se evalúen las nuevas alternativas biológicas para este subgrupo de pacientes. Por lo mencionado, se ha generado la siguiente pregunta PICO a ser evaluada:

Población	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado ALK positivo
Intervención	Quimioterapia
Comparador	Placebo o mejor terapia de soporte
Outcomes	Sobrevida global Tasa de respuesta objetiva Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) se encuentran descritos al detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Brevemente, el NSCLC se encuentra entre los tipos más letales de cáncer. De todos los cánceres de pulmón, la mayoría corresponden al de células no pequeñas (85 %), entre el 3 % y el 7 % presentan una mutación conocida como reordenamiento (del inglés rearrangement³) de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). La sobrevida en pacientes con NSCLC a 5 años se encuentra entre 1 % y 16 %.

Históricamente el tratamiento estándar en pacientes con NSCLC ha sido el tratamiento sistémico con quimioterapia. Sin embargo, con el avance de la ciencia y la tecnología, el tratamiento del cáncer se ha ido especializando. En el caso particular del cáncer de pulmón, la investigación ha volcado su interés hacia la terapia dirigida, identificando blancos moleculares en sub-grupos genotípicamente diferenciados dentro del grupo general de pacientes con NSCLC. Dichos esfuerzos han arrojado resultados que sugerirían que la terapia dirigida podría ser una mejor alternativa que la quimioterapia para ciertos sub-grupos específicos, aunque en muchos casos hacen falta estudios que muestren un beneficio sobre los desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente como la sobrevida global y la calidad de vida. El sub-grupo de interés del presente dictamen es el de pacientes ALK-positivo, sobre el cual existen en la actualidad ensayos clínicos aleatorizados que no han logrado mostrar una superioridad del tratamiento dirigido sobre la quimioterapia en términos de sobrevida global (SG) o calidad de vida, y que únicamente han mostrado un beneficio en la sobrevida libre de progresión (SLP). Esto ha sido evaluado por el IETSI en dictámenes previos (IETSI-EsSalud. 2016; 2018; 2019) en la evaluación de dos inhibidores de ALK, crizotinib y alectinib.

Como se mencionó, la presente evaluación responde a ciertas menciones en la literatura de una eficacia sustancialmente reducida de la quimioterapia en pacientes ALK positivo y a la propuesta por parte de los especialistas oncólogos locales, quienes a raíz del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 del uso de alectinib como primera línea de tratamiento en pacientes ALK positivo, han propuesto la evaluación del uso de quimioterapia como comparador para el tratamiento dirigido, basándose en que la quimioterapia no sería una alternativa de tratamiento adecuada en pacientes ALK positivo. Por ello, el objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad de quimioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con NSCLC avanzado ALK positivo.

³ Rearrangement en el sentido molecular es una mutación, la fusión anormal de dos genes: ALK y EML4, que lleva a la codificación de la enzima Tirosina quinasa que a su vez estimula el crecimiento tumoral.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Existen diversos esquemas de quimioterapia disponibles para el tratamiento de NSCLC avanzado. En EsSalud se cuenta con esquemas de quimioterapia basada en platino que consisten en combinaciones de cisplatino o carboplatino con pemetrexed, paclitaxel, docetaxel o gemcitabina. El esquema preferido para el tratamiento de la población mencionada, y específicamente para los pacientes ALK-positivo, es la combinación de cisplatino con pemetrexed.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de quimioterapia en el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo en las bases de datos de PubMed y *www.clinicaltrials.gov*.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH⁴ y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: Carcinoma, non-small cell lung [MeSH], non-small cell lung cancer (término libre), NSCLC (término libre).

Intervención: chemotherapy [MeSH], antineoplastic agents [MeSH], chemotherapy (término libre).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO.

⁴Término MeSH: acrónimo de Medical Subject Headings, que es el nombre del vocabulario terminológico controlado de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que se utiliza para indizar artículos en PubMed.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



Observacionales:
Lee et al 2011
Lee et al 2012
Koh et al 2011
Kim et al 2012
Shaw et al 2009
Park et al 2015
Camigde et al 2011



Artículos encontrados con términos de búsqueda
n= 45

No cumplen con los criterios de la pregunta PICO o con los criterios adicionales, según revisión de títulos y resúmenes (n=40)

Artículos completos revisados en detalle (n=5)
Wang Z et al 2017
Kuribayashi K et al 2016
Hotta K et al 2015
NSCLC Collaborative Group 1995 y 2008

No cumplen con los criterios de la pregunta PICO (n=2)

Artículos evaluados en el presente informe (n=10)
NSCLC Collaborative Group 1995
NSCLC Collaborative Group 2008
Wang Z et al 2017
Lee et al 2011
Lee et al 2012
Koh et al 2011
Kim et al 2012
Shaw et al 2009
Park et al 2015
Camigde et al 2011

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de quimioterapia versus placebo o mejor terapia de soporte en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (RS, MA y ECA fase III).

Revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA):

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group - "Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials" (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group 2000).
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group - "Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials" (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group 2000).
- Wang Z et al., 2017 - "*Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement predicts better prognosis in NSCLC patients: A meta-analysis*" (Wang et al. 2017).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Li J et al., 2019 – "*Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer*". No fue incluido por evaluar la toxicidad asociada a los inhibidores de ALK y no a la quimioterapia que es la intervención de interés de la pregunta PICO.
- Kuribayashi K et al., 2016 – "*Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with a focus on squamous cell carcinoma*". (Kuribayashi, Funaguchi, and Nakano 2016). No fue incluido por considerar únicamente a la población con NSCLC escamoso, que no es la de interés de la pregunta PICO.
- Hotta K et al., 2015 – "*Magnitude of the benefit of progression-free survival as a potential surrogate marker in phase 3 trials assessing targeted agents in molecularly selected patients with advanced non-small cell lung cancer: systematic review*" (Hotta et al. 2015). No fue incluido por tratarse de una evaluación de la validez de la SLP como un potencial subrogado. Se revisaron los estudios incluidos como fuente de referencias.

- Koh PK et al., 2012 – “*Targeted agents in non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical developments and rationale for the combination with thoracic radiotherapy*” (P. K. Koh et al. 2012). No fue incluido por no encontrarse relacionado a la pregunta PICO.



Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- J.O. Lee et al., 2011 – “Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer” (J.-O. Lee et al. 2011).
- J.K. Lee et al., 2012 – “Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer” (J. K. Lee et al. 2012).
- Y. Koh et al., 2011 – “Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced pulmonary adenocarcinoma: suggestion for an effective screening strategy for these tumors” (Y. Koh et al. 2011).
- H.R. Kim et al., 2012 – “Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement” (Kim et al. 2012).
- A.T. Shaw et al., 2009 – “Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK” (Shaw et al. 2009).
- D.R. Camidge et al., 2011 – “Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed” (Camidge et al. 2011).
- S. Park et al., 2015 – “Survival Benefit of Pemetrexed in Lung Adenocarcinoma Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangements” (Park et al. 2015).



Literatura adicional sugerida por el especialista

- Scagliotti et al., 2008 – “Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer” (Scagliotti et al. 2008). El estudio no responde a la pregunta PICO al tratarse de una comparación entre dos tipos de quimioterapia basada en platino, y no entre quimioterapia y placebo o mejor terapia de soporte. De todos modos, ha sido incluido bajo sugerencia del especialista como evidencia de las tasas de respuesta a quimioterapia en pacientes con NSCLC.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. META-ANÁLISIS

No se identificaron meta-análisis ni ensayos clínicos aleatorizados de la comparación entre quimioterapia y placebo en pacientes con NSCLC de la población específica ALK positivo. Por lo que se toma evidencia indirecta proveniente de 2 meta-análisis que evalúan el uso de quimioterapia en comparación con placebo en la población general con NSCLC. A ello se adiciona evidencia indirecta de baja calidad metodológica proveniente de un meta-análisis de estudios observacionales que tiene como objetivo evaluar las diferencias en las tasas de respuesta a distintos esquemas de quimioterapia entre pacientes ALK positivo y ALK negativo.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group - "Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials" 1995 (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group)

Se trata de un MA que toma datos de 9387 pacientes provenientes de 52 ensayos clínicos aleatorizados del uso de quimioterapia en comparación con placebo o mejor terapia de soporte en el tratamiento de pacientes con NSCLC. En el subgrupo analizado de pacientes con enfermedad avanzada, la comparación de interés fue la de quimioterapia más terapia de soporte vs solo terapia de soporte.

El MA incluyó ensayos clínicos aleatorizados, especificando que cada uno de los estudios incluidos debían encontrarse con un diseño libre de confusión⁵ y con el cegamiento apropiado. Adicionalmente, los investigadores buscaron controlar el sesgo de publicación al considerar ensayos publicados y no publicados, asimismo la búsqueda bibliográfica consideró diversas fuentes. Por lo mencionado se puede concluir que se trata de un MA de buena calidad metodológica.

Para el análisis estadístico se consideró previamente la separación en subgrupos de acuerdo al uso de quimioterapia basada en platino o en agentes alquilantes. Todos los análisis se llevaron a cabo en la población por intención a tratar. Los análisis de sobrevida fueron estratificados por ensayo. Se calculó el *hazard ratio* (HR) con modelos de efectos fijos. Se presentaron los resultados como HR y diferencias absolutas. Para el cálculo del HR se asumió el supuesto de riesgos proporcionales, aunque no menciona su evaluación. Se evaluó la heterogeneidad a través de la prueba de heterogeneidad X^2 , y así como la interacción entre categorías de quimioterapia y dentro de las categorías

⁵ Viene de *Unconfounded trial*, el cual es un ensayo clínico aleatorizado cuyos grupos de tratamiento son tratados de forma idéntica para que puedan ser comparados sin incluir factores de confusión. Por ejemplo, ambos grupos en terapia endovenosa. El tener un grupo en terapia endovenosa y el comparador en oral genera una confusión metodológica.

de quimioterapia. Se calcularon también las curvas de sobrevida no estratificadas a través del método Kaplan-Meier.

Como se mencionó, la comparación de interés fue la de quimioterapia más terapia de soporte versus solo terapia de soporte. Los resultados de dicha comparación, considerando únicamente los ensayos que utilizaron quimioterapia basada en platino, mostraron un beneficio del uso de quimioterapia frente a placebo (n=778). Así, se observó un HR de 0.73 ($p < 0.0001$), es decir una reducción del riesgo instantáneo de muerte de 27 %, equivalente a una mejoría absoluta en la sobrevida de 10 % (de 5 % a 15 %) al año de tratamiento, así como un aumento en la mediana de sobrevida de 1.5 meses (de 1 a 2.5 meses).

Estos resultados no responden directamente a la pregunta PICO del presente dictamen ya que, si bien se trata de la comparación de interés, esta se lleva a cabo en la población de pacientes con NSCLC avanzado en general, y no específicamente en aquellos del subgrupo ALK positivo. Sin embargo, estos son utilizados como evidencia indirecta, la cual da cuenta de la eficacia de la quimioterapia en la población de pacientes con NSCLC en general, mostrando que en estos ofrece un aumento en la sobrevida de 1.5 meses.

NSCLC Meta-analyses Collaborative Group - “Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials” 2008 (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group)

Se trata de una actualización del MA de 1995 descrito previamente, donde se incluye data de 2714 pacientes de 16 ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de quimioterapia más terapia de soporte versus solo terapia de soporte. A diferencia del MA de 1995 mencionado anteriormente, este MA actualizado no incluye ensayos que utilizaron quimioterapia con agentes alquilantes por ser muy antiguos. Doce de los 16 ensayos incluidos utilizaron quimioterapia basada en platino.

El MA incluyó únicamente ensayos clínicos que se encontraran correctamente aleatorizados, y que contaran con pacientes con NSCLC que hubiesen recibido o quimioterapia más terapia de soporte o terapia de soporte sola, y que fuesen inelegibles para cirugía o radiación. Adicionalmente, el MA incluyó ECA tanto publicados como no publicados para evitar el sesgo de publicación. Los investigadores llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva. La metodología empleada es muy similar a la utilizada para el MA de 1995, por lo que se concluye también que se trata de una MA de buena calidad metodológica.

El análisis estadístico es el mismo que el descrito en la publicación de 1995.



Los resultados del MA mostraron un beneficio estadísticamente significativo del uso de quimioterapia en comparación con placebo en términos de sobrevida (HR=0.77, IC 95%: 0.71-0.83, $p<0.0001$), con una reducción absoluta del riesgo de muerte de 9 % al año de tratamiento al aumentar la sobrevida de 20 % a 29 % o un incremento en la mediana de sobrevida de 1.5 meses (de 4.5 meses a 6 meses). No se observaron diferencias en el efecto entre los tipos de quimioterapia.

Estos resultados responden de manera indirecta a la pregunta PICO del presente dictamen, ya que, al igual que en el MA de 1995, los pacientes incluidos fueron todos aquellos con NSCLC avanzado, mas no específicamente aquellos en el subgrupo ALK-positivo, que es la población de interés del dictamen. En este sentido, el MA da cuenta únicamente de la eficacia de quimioterapia frente a placebo en la población general con NSCLC, para la cual se reafirma el beneficio en la mediana de SG de 1.5 meses observada en el MA de 1995 descrito anteriormente.

Wang Z et al., 2017 - "Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement predicts better prognosis in NSCLC patients: A meta-analysis" (Wang et al. 2017)

Este MA incluyó 15 estudios (12 prospectivos y 3 retrospectivos) y tuvo como objetivo evaluar diferencias en las tasas de respuesta frente a distintos tratamientos entre pacientes ALK positivo y ALK negativo, incluyendo quimioterapia. Es importante resaltar que, a pesar de tratarse de un MA, es decir, un tipo de estudio considerado como alto nivel de evidencia, la calidad metodológica del mismo es muy baja. Por un lado, en los criterios de búsqueda del estudio no se menciona una restricción por tipo de estudio, por lo que en la búsqueda y selección de la evidencia se han considerado todos los tipos de estudio independientemente del nivel de evidencia al que correspondan, incluyendo por ejemplo estudios observacionales, los cuales corresponden a un bajo nivel de evidencia. Entonces se establece que se trata de un meta-análisis (considerado como alto nivel de evidencia) pero de estudios observacionales (considerado como bajo nivel de evidencia), con lo cual la confiabilidad en los resultados se ve bastante disminuida. Lo único que se menciona con respecto a los estudios a ser incluidos es que se evalúa la calidad de los estudios de cohorte utilizando una herramienta recomendada por los expertos de diseño metodológico de Cochrane. Aunque esta herramienta no se encuentra debidamente citada en el artículo, el equipo técnico de IETSI ha podido encontrarla en la web. Dicha herramienta consta de 3 dominios y un total de 8 aspectos puntuales, cada aspecto individual puede brindar un punto si se cumple cierto estándar de calidad moderada o alta, luego los puntos se suman y de este modo la calidad se clasifica como pobre, moderada o buena de acuerdo al número de puntos obtenidos. Así, "calidad pobre" corresponde a un puntaje de 2 o menos distribuido entre los dominios (i.e., selección, comparabilidad, desenlaces), "calidad moderada" corresponde a un puntaje de 5-7 y "calidad alta" a un puntaje de 6-9. De acuerdo con la metodología descrita en el MA, se incluyeron estudios con un puntaje de al menos 6, es decir calidad moderada o alta. En este punto cabe mencionar que la herramienta a la que se refieren


en la metodología del MA es específica para estudios de cohorte y por lo tanto aplicable a estos únicamente. Por lo tanto, si bien la calidad sería moderada o alta es solo dentro de los mismos estudios observacionales, los cuales de por sí tienen menor validez interna y no son el tipo de estudio más adecuado para atribuir causalidad a las intervenciones evaluadas.

Por otro lado, resta confiabilidad en el estudio el hecho de que la información sea presentada de manera incompleta y carezca de una estructura adecuada. Por ejemplo, la presentación de resultados de análisis que no se habían mencionado en ningún punto previo, ni a manera de objetivo en la introducción ni como parte del plan de análisis del MA. Así, se observa que el estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de la mutación ALK sobre la respuesta a distintos tratamientos, y en línea con ello se muestra el desarrollo de la metodología del estudio y el plan de análisis; sin embargo, al reportar los resultados, lo primero que se muestra son los resultados de un análisis no pre-especificado, donde se evalúa la asociación entre diversos factores clínicos y la presencia o ausencia de ALK, con la finalidad de que puedan servir como factores de estratificación en el análisis de sobrevida. Si bien los factores de estratificación (i.e., modificadores de efecto) surgen de un análisis de los datos, llama la atención que el MA no haya mencionado la intención del análisis sino hasta la presentación de los resultados. De dicho análisis surgen dos categorías de estratificación: estatus de fumador y tipo patológico; sin embargo, la presentación de los resultados no es clara, ya que para cada desenlace se generaron otros subgrupos distintos, basándose más bien en la heterogeneidad de los estudios incluidos para cada desenlace. Así, se observa que para los diferentes desenlaces se llevan a cabo análisis de diferentes subgrupos, generados a partir de los resultados de la prueba de heterogeneidad que acompaña a la prueba de comparación entre grupos. De hecho, una vez que los autores encontraban heterogeneidad, la decisión de qué subgrupo generaban para cada desenlace no presentó ningún sustento, y si dicha separación en subgrupos no disminuía la heterogeneidad se probaba con otra y así sucesivamente.

Finalmente, se observa un reporte selectivo de los resultados en el MA, siendo estos difíciles de seguir al variar los subgrupos de desenlace en desenlace. Por ejemplo, para la SG se lleva a cabo un análisis por subgrupo de etnias (asiáticos o caucásicos) y tipo de estudio (prospectivo o retrospectivo) dentro de una selección de solo los estudios que incluían a pacientes fumadores, es decir una sub-selección de una sub-selección previa. Luego los autores agregaron que, siendo los estudios prospectivos más confiables que los retrospectivos, se llevaron a cabo análisis también dentro de dichos estudios solamente, estratificando esta vez por estadio de la enfermedad. Para la SLP se utilizaron otros subgrupos y sub-selecciones. Por todo lo mencionado, se concluye que, a pesar de tratarse de un MA, la calidad metodológica de este es pobre y la confiabilidad de sus resultados es baja.


Con respecto a los resultados, se tiene que la única información de relevancia para el presente dictamen (aunque de baja calidad) es la observación de que dentro de los






subgrupos de dos diferentes tipos de quimioterapia (i.e., quimioterapia basada en platinos y quimioterapia basada en pemetrexed) se encontraron diferentes asociaciones entre el estatus ALK y la tasa de respuesta objetiva. Así, el MA reporta que la TRO en el grupo de pacientes ALK positivo fue menor que en el grupo de pacientes ALK negativo dentro de aquellos que recibieron quimioterapia basada en platino (riesgo relativo [RR]=0.46, IC95%: 0.25-0.85, p=0.01); mientras que ésta fue mayor dentro de aquellos que recibieron quimioterapia basada en pemetrexed (RR=2.13, IC95 %: 1.48-3.06, p<0.0001). Ambas asociaciones fueron estadísticamente significativas. Los estudios incluidos en el MA que son de interés para ayudar a responder a la pregunta PICO (n=7) presentan un diseño observacional y se encuentran descritos brevemente más adelante como información adicional.

ii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES



Los estudios observacionales mencionados a continuación corresponden a los utilizados por el MA de Wang et al del 2017 que ayudan a responder a la pregunta PICO del presente dictamen (n=7).

Quimioterapia basada en platino:

- 
- Y. Koh et al., 2011 – “*Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced pulmonary adenocarcinoma: suggestion for an effective screening strategy for these tumors*” (Y. Koh et al. 2011). **Conclusión:** La TRO y la SLP con quimioterapia basada en platino en primera línea no mostraron diferencias significativas entre los pacientes ALK positivos y ALK negativos. (Estudio retrospectivo)
 - H.R. Kim et al., 2012 - “*Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement*” (Kim et al. 2012). **Conclusión:** La mediana de SLP con quimioterapia basada en platino no fue significativamente diferente entre los genotipos (7,1 meses para pacientes con mutaciones de EGFR frente a 5,9 meses para el genotipo WT / WT / WT frente a 7,2 meses para pacientes con mutaciones KRAS frente a 5,0 meses para pacientes con reordenamientos ALK; P = 0.214). No hubo diferencias significativas en la TRO a la quimioterapia basada en platino entre los genotipos (P = 0.352). Ningún genotipo tuvo un impacto predictivo en los resultados del tratamiento en respuesta a la quimioterapia basada en platino. (Estudio retrospectivo).
 - A.T. Shaw et al., 2009 – “*Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK*”. (Shaw et al. 2009). **Conclusión:** Los pacientes en la cohorte EML4-ALK y la cohorte libre de mutaciones

mostraron tasas de respuesta similares a la quimioterapia en base a platino y ninguna diferencia en la SG. En comparación con los pacientes que tenían mutaciones de EGFR, los pacientes con EML4-ALK positivos mostraron una tasa de respuesta más baja a la quimioterapia basada en platino, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.356$). La mediana del tiempo hasta progresión para los pacientes que recibieron quimioterapia basada en platino estuvo en el mismo rango de 8 a 10 meses en los tres genotipos. La mediana de SG de los pacientes con EML4-ALK fue de 20 meses, en comparación con 32 meses para los pacientes con mutación EGFR y 16 meses para los pacientes libres de mutaciones, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($P = 0.468$ y $P = 0.152$).

Quimioterapia basada en pemetrexed:

- S. Park et al., 2015 – “Survival Benefit of Pemetrexed in Lung Adenocarcinoma Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangements” (Park et al. 2015). **Conclusión:** La tasa de respuesta (TR) fue mayor en el grupo ALK positivo que en los otros grupos (26.9 % vs. 12.8 %, 8.8 % y 18.5 %; $P = 0.046$). La mediana de SLP de los pacientes con ALK positiva fue más larga que la de los demás (7,8 meses frente a 2,5, 2,3 y 2,9 meses; $p < 0,001$). Este beneficio sobre la sobrevida fue más evidente cuando se utilizó pemetrexed como monoterapia ($p < 0,001$).
- J.O. Lee et al., 2011 – “Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer”. (J.-O. Lee et al. 2011). **Conclusión:** Los pacientes con reordenamiento ALK mostraron tasas de respuesta más altas que aquellos con mutación EGFR o wild type⁶ (WT). Los pacientes ALK positivo mostraron un tiempo hasta progresión superior en comparación con los pacientes con EGFR mutante o WT (independientemente de la línea de tratamiento, 9.2 versus 1.4 versus 2.9 meses, $p = 0.001$). No se alcanzó la mediana de SG.
- D.R. Camidge et al., 2011 – “Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed” (Camidge et al. 2011). **Conclusión:** En un análisis multivariado que tuvo un ajuste estadístico por la línea de tratamiento, el tipo de quimioterapia (combinación con platino y platino mono- versus no platino), la edad, el sexo, la histología y el estatus de fumador, la única variable asociada con la SLP prolongada en pemetrexed fue ALK + (HR = 0.36 [IC 95%: 0.17-0.73], $p = 0.0051$).

⁶Wild type: sin mutación, forma silvestre

Quimioterapia basada en platino y pemetrexed:

- J.K. Lee et al., 2012 – “Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer”. (J. K. Lee et al. 2012). **Conclusión:** Las tasas de respuesta (respuesta parcial) a la quimioterapia citotóxica no difirieron entre los 3 grupos (pacientes con ALK positivos, 27 %; pacientes con mutaciones con EGFR, 32 %; pacientes sin mutaciones, 35 %).


Los estudios observacionales incluidos en el MA de Wang et al., sugieren en general que no hay diferencias en la respuesta al tratamiento entre pacientes ALK positivo y otros subtipos moleculares. Aunque la naturaleza observacional de los estudios no permite concluir con certeza con respecto a ello. Esto debido a que, los estudios con diseño observacional se encuentran sujetos a diferentes tipos de sesgo, tales como sesgo de selección y de información, así como a variables que generan confusión estadística que afectan la validez interna de los resultados. Si bien existen formas de tratar de controlar hasta cierto punto la introducción de tales variables en los estimados de estudios observacionales, el control total bajo este diseño no es posible y por lo tanto estos estimados siempre se verán afectados, de este modo, la magnitud del efecto estará relacionada a la calidad metodológica del estudio. Por lo mencionado, los estudios observacionales no son confirmatorios y no permiten concluir con certeza sobre las asociaciones causales.

iii. LITERATURA SUGERIDA POR EL ESPECIALISTA


No se identificaron ensayos clínicos del uso de quimioterapia versus placebo en primera línea en pacientes con NSCLC ALK-positivo. Se describe a continuación un ECA de fase III sugerido por el especialista como evidencia que respalda las bajas tasas de respuesta a quimioterapia en pacientes ALK-positivo. El estudio no responde a la pregunta PICO al tratarse de una comparación entre dos tipos de quimioterapia basada en platinos, y no entre quimioterapia y placebo o mejor terapia de soporte. Además, al leerlo al detalle, se observa que no solo incluye pacientes ALK positivo, sino pacientes con NSCLC en general. De todos modos, ha sido incluido bajo sugerencia del especialista.

Scagliotti et al., 2008 - "Phase III study comparing cisplating plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer" (Scagliotti et al. 2008)


Este ensayo tiene como objetivo evaluar la eficacia comparativa en términos de SG de dos esquemas de quimioterapia basada en platino: cisplatino más gemcitabina y cisplatino más pemetrexed, en pacientes con NSCLC avanzado sin tratamiento sistémico previo. El diseño de este ensayo fase III es de no inferioridad.



Este ensayo fue sugerido por los especialistas como evidencia de la pobre eficacia de quimioterapia en pacientes con NSCLC ALK-positivo; sin embargo, al revisarlo con detenimiento se puede ver que la población de pacientes incluida en el ensayo engloba a todos aquellos con NSCLC, sin mencionar nada sobre la sub-población específica con NSCLC ALK-positivo. No obstante, se incluye brevemente en el presente dictamen una descripción y análisis, y se le considera como evidencia de la tasa de respuesta a quimioterapia en la población general con NSCLC. Además, se considerará que el reordenamiento ALK está asociado al subtipo no-escamoso, específicamente adenocarcinoma, mientras que es muy raro en el subtipo escamoso. En este estudio el 50 % es adenocarcinoma, pero hay un 30 % que es escamoso. Además, hay muchos adenocarcinomas que no son ALK positivos. Por lo que no se podría decir que es una muestra representativa de la población ALK positivo.



Se evaluó la respuesta al tratamiento utilizando la herramienta RECIST y la duración de la respuesta en todos aquellos pacientes aleatorizados que presentaran una evaluación basal y al menos una evaluación posterior al inicio de la quimioterapia. Siendo que 22 en un grupo y 34 en el otro grupo fueron aleatorizados, pero no tratados, por lo que la respuesta al tratamiento se analizó en 839 pacientes en el grupo que recibió cisplatino más pemetrexed y 830 en el grupo que recibió cisplatino más gemcitabina (96.7 % de los pacientes aleatorizados), se tiene que para el análisis se rompió con la aleatorización introduciendo riesgo de sesgo en los estimados para este desenlace y el de duración de la respuesta. Se evaluó también la SG. De acuerdo con la descripción del análisis estadístico el poder para la comparación de sobrevida entre grupos consideró la evaluación de todos los pacientes aleatorizados, aunque no se especifica si el análisis finalmente se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo, es decir en la población por intención a tratar.



Para el análisis estadístico de la SG, se consideró un margen de no-inferioridad de 1.176, donde se espera que cisplatino más gemcitabina ofrezca una reducción del 15 % o más en el riesgo de muerte frente a cisplatino más pemetrexed. El modelo utilizado fue el de riesgos proporcionales de Cox con ajustes pre-especificados (de acuerdo a la aleatorización estratificada) para sexo, diagnóstico (histológico vs citológico), estadio de la enfermedad y estatus de funcionalidad.


Los resultados del ensayo muestran que la combinación de cisplatino más pemetrexed fue no-inferior a la combinación de cisplatino con gemcitabina, donde la mediana de SG para ambos grupos de estudio fue de 10.3 meses y las tasas de sobrevida a los 12 y 24 meses fueron 43.5 % y 18.9 % para cisplatino más pemetrexed, respectivamente, y 41.9 % y 14 % para cisplatino más gemcitabina, respectivamente. Adicionalmente, la TRO fue comparable entre los brazos de estudio, para cisplatino más pemetrexed fue de 30.6 % y para cisplatino más gemcitabina fue de 28.2 %. También los tiempos de duración de la respuesta fueron similares, 5.1 meses para cisplatino más pemetrexed y 4.5 meses para cisplatino más gemcitabina. Ninguna comparación fue estadísticamente significativa.

Adicionalmente, se calcularon los HR (cisplatino/pemetrexed frente a cisplatino/gemcitabina) para cada sub-grupo de acuerdo a las características basales a manera de análisis exploratorio. De relevancia para el presente dictamen se puede observar una diferencia en el estimado (i.e., HR) entre los diferentes grupos histológicos. Así, en el grupo con histología "carcinoma de células grandes" un HR de 0.67 (IC95 %: 0.48-0.96, $p=0.03$, 10.4 vs 6.7 meses) a favor de la combinación cisplatino/pemetrexed en comparación con cisplatino/gemcitabina, y en el grupo con histología "adenocarcinoma" un HR de 0.84 (IC95 % 0.71-0.99, $p=0.03$, 12.6 vs 10.9 meses); mientras que en el grupo con histología "carcinoma escamoso" el HR fue de 1.23 (IC95%1.0-1.51, $p=0.05$, 9.4 vs 10.8 meses) a favor de la combinación cisplatino/gemcitabina. Asimismo, el análisis de interacción entre tratamiento e histología mostró que la sobrevida global en pacientes con carcinoma no escamoso presentó una mejoría en el brazo que recibió cisplatino/pemetrexed en comparación con la sobrevida en otros tipos histológicos, apoyando la diferenciación en la respuesta a la quimioterapia observada en el análisis exploratorio por subgrupo.


Estos resultados adicionales sugieren una respuesta diferenciada a los distintos esquemas de quimioterapia en función del tipo histológico. Esto es de cierta relevancia para el dictamen debido a que, como se mencionó anteriormente, la presencia de reordenamientos en el gen que codifica ALK se encuentra asociada a la histología "no escamoso", la cual engloba adenocarcinomas y carcinoma de células grandes. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que si bien la gran mayoría de los pacientes ALK-positivo pertenecen a estos grupos histológicos, no todos los pacientes con estos tipos histológicos son ALK-positivo. Por lo que los resultados de este estudio no pueden ser extrapolados a la población con NSCLC ALK-positivo. Adicionalmente, los resultados del estudio dan cuenta únicamente de una diferenciación a la respuesta a dos tipos distintos de quimioterapia, más no de una mejor o peor respuesta a quimioterapia frente a placebo en los diferentes tipos histológicos. Se rescata entonces únicamente que los resultados exploratorios por subgrupo del estudio por Scaglioltti et al, sugieren que existe una respuesta diferenciada a los esquemas de quimioterapia entre los grupos histológicos, que podría observarse también en subgrupos de acuerdo a características genéticas, aunque esto no ha sido evaluado en el estudio. Y que entonces el tipo histológico es un factor a considerar en la elección de quimioterapia




V. DISCUSIÓN



Como se mencionó en la sección de aspectos generales, históricamente la quimioterapia ha sido considerada el tratamiento estándar, recomendando en las GPC, para el tratamiento de pacientes con NSCLC en general, y es la alternativa de tratamiento disponible en EsSalud para dicha población. Con lo cual, las nuevas tecnologías que requieran ser evaluadas para uso en la institución tendrían que ofrecer un beneficio frente a quimioterapia. Sin embargo, algunos especialistas de la institución manifiestan que, en la población específica de pacientes con NSCLC ALK-positivo, el efecto de la quimioterapia se ve reducido, por lo cual, los mismos consideran que la quimioterapia no sería una alternativa de tratamiento para dicha población específica, y por lo tanto, no sería un comparador adecuado en la evaluación de nuevas alternativas de tratamientos para dicha población específica. Frente a esto, surge la necesidad de evaluar la evidencia disponible, publicada a la fecha, con respecto a la eficacia de quimioterapia en la población específica de pacientes ALK-positivo, con la finalidad de determinar si se trata de un comparador apropiado.



Luego de hacer una búsqueda sistemática de la literatura, que permitiera identificar de manera general toda la evidencia publicada con respecto al uso de quimioterapia en los pacientes con NSCLC, se observó que a la fecha no hay evidencia publicada específica en los pacientes con NSCLC ALK positivo, que permita responder de manera directa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. No obstante, esta evaluación identificó dos MA en pacientes con NSCLC en general, es decir, sin tomar en cuenta el status de ALK; un MA que incluyó pacientes ALK positivo y los estudios observacionales incluidos en dicho MA. Adicionalmente, se consideró un ECA sugerido por especialista. Así, la primera evidencia disponible en torno al uso de quimioterapia en el tratamiento de NSCLC corresponde a dos MA de buena calidad metodológica donde se reporta un aumento en la tasa de supervivencia en alrededor de 10 % y la mediana de SG en alrededor de 1.5 meses en el grupo de pacientes que usó quimioterapia más la mejor terapia de soporte, en comparación con solo la mejor terapia de soporte, en pacientes con NSCLC en general. Así, estos MA son parte de la evidencia que sustenta el uso de quimioterapia como tratamiento sistémico estándar para pacientes con NSCLC.



Por otro lado, se identificó un MA de estudios observacionales que evaluó las diferencias en la respuesta a distintos tratamientos en pacientes ALK positivo y ALK negativo. En dicho MA se llevan a cabo varias comparaciones por sub-grupos que no fueron pre-especificadas, sino más bien se basaron en los hallazgos de las pruebas de heterogeneidad y en modificadores de efecto conocidos. En este sentido para los diferentes desenlaces se evaluaron diferentes subgrupos, por lo que todos estos hallazgos son exploratorios. Con ello se tiene que la única información de relevancia en dicho meta-análisis para el presente dictamen es la observación de que dentro de los subgrupos de dos diferentes tipos de quimioterapia (i.e., quimioterapia basada en platino y quimioterapia basada en pemetrexed) se encontraron diferentes asociaciones entre el

estatus ALK y la TRO. Ello sugeriría una diferenciación en la respuesta de pacientes NSCLC ALK positivos a los diferentes tipos de quimioterapia, en comparación con los pacientes con NSCLC ALK negativo, mas no de la comparación del uso de quimioterapia versus el uso de placebo en pacientes con NSCLC ALK positivo. Debido a las limitaciones del MA, en el presente documento se evalúa, además de manera independiente, la información de los estudios observacionales incluidos en el MA mencionado, los cuales sugieren que en general no hay diferencias en la respuesta al tratamiento con quimioterapia entre los pacientes ALK positivo y otros subtipos moleculares.



Adicionalmente, se consideró un ECA de fase III sugerido por el especialista. Los resultados del ECA por Scagliotti et al del 2008 se condicen con los del MA por Wang et al del 2017, donde se observa que existe una respuesta diferenciada de los distintos subtipos moleculares de NSCLC a los diferentes esquemas de quimioterapia. Los resultados del estudio por Scagliotti sugieren que el subtipo no-escamoso, que es el asociado a ALK positivo, responden mejor a quimioterapia combinada con pemetrexed que con gemcitabina. Asimismo, los resultados del estudio por Wang et al., sugieren que el subtipo ALK-positivo responde mejor a terapia basada en pemetrexed que a quimioterapia basada en platino.



Hoy en día, hablando concretamente del cáncer de pulmón, se han identificado blancos moleculares en sub-grupos genóticamente diferentes dentro del NSCLC que han abierto otras posibilidades de tratamiento, llamado tratamiento dirigido. Esto ha implicado una nueva dirección en el enfoque de la investigación para el tratamiento de algunos subtipos moleculares de NSCLC, como el ALK positivo. Esta nueva dirección de los esfuerzos hacia la terapia dirigida ha encontrado fundamento, principalmente, en los hallazgos de tasas de respuesta más promisorias con dicha terapia en estudios iniciales. No obstante, estos resultados deben confirmarse con ensayos clínicos aleatorizados que estén diseñados para determinar causalidad y que evalúen desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente (i.e., sobrevida global y calidad de vida).



En resumen, si bien a la fecha no se ha identificado evidencia directa que permita responder a la pregunta PICO de interés de manera exacta, se ha identificado dos MA realizados por la NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, en los cuales se observa un beneficio en el uso de esquemas quimioterapéuticos, con respecto a placebo, en pacientes con NSCLC de manera general. Adicionalmente, el MA de Wang et al., y los estudios incluidos que fueron evaluados también de manera independiente, no mostraron diferencias en la respuesta al tratamiento con quimioterapia entre pacientes ALK positivo y otros subtipos moleculares. Sin embargo, el MA de Wang et al., al analizar específicamente por tipo de esquema quimioterapéutico encontró que los pacientes con ALK positivo tenían una mejor TRO que los pacientes ALK negativo cuando se usó quimioterapia a base de pemetrexed; mientras que por el contrario, los pacientes ALK

negativos presentaron una mejor TRO en comparación a los ALK positivo cuando se empleó quimioterapia a base de platino. Esto se condice con la evidencia enviada por especialista, el estudio por Scagliotti et al., cuyos resultados sugieren que el subtipo no-escamoso, que es el asociado a ALK positivo, responden mejor a quimioterapia combinada con pemetrexed que con gemcitabina.

En resumen, se ha observado que el uso de quimioterapia en pacientes con NSCLC de manera general (incluyendo el subtipo molecular ALK positivo), en comparación con placebo, supone un beneficio clínico en la sobrevida global, aunque pequeño. Adicional a ello, también se ha encontrado evidencia exploratoria que sugiere que las quimioterapias basadas en pemetrexed serían de algún mayor beneficio que las terapias sin pemetrexed para los pacientes con NSCLC ALK positivo.



VI. CONCLUSIONES



- El presente dictamen tiene como objetivo identificar y evaluar la evidencia disponible a la fecha en torno al uso de quimioterapia en comparación a placebo o mejor terapia de soporte en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo. A la fecha no se ha identificado evidencia que permita responder de manera directa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

- No obstante, de la búsqueda de la evidencia se obtuvieron dos MA de buena calidad en pacientes con NSCLC en general de 1995 y 2008, y un MA de baja calidad por Wang et al del 2017. Los resultados provenientes de los MA de 1995 y 2008 muestran un beneficio en el uso de quimioterapia frente a mejor terapia de soporte en el tratamiento de pacientes con NSCLC en general, con lo que este tratamiento sistémico se ha mantenido como el estándar en dicha población de pacientes. Así ambos MA son consistentes en mostrar un aumento en la sobrevida global del uso de quimioterapia de 1.5 meses en comparación con placebo.



- Por otra parte, el MA por Wang et al tuvo como objetivo evaluar diferencias en la respuesta a diferentes tratamientos entre ALK positivos y ALK negativos. En dicho MA y en los estudios incluidos que fueron evaluados también de manera independiente, no se encontró diferencias en la respuesta al tratamiento con quimioterapia entre pacientes ALK positivo y otros subtipos moleculares. Sin embargo, el MA de Wang et al., al analizar específicamente por tipo de esquema quimioterapéutico encontró que los pacientes con ALK positivo tenían una mejor TRO que los pacientes ALK negativo cuando se usó quimioterapia a base de pemetrexed. Es de notar que los resultados observados solo brindan cierta evidencia con respecto a una posible diferenciación en la respuesta de los pacientes ALK positivos, en comparación con los ALK negativo, frente a los diferentes tipos de quimioterapia.



- Así, se tiene evidencia que el uso de quimioterapia supone un beneficio clínico en la sobrevida global, aunque pequeño, en pacientes NSCLC en general (sin diferenciar por subtipo molecular). Adicionalmente también se ha encontrado evidencia exploratoria que sugiere que las quimioterapias basadas en pemetrexed serían de algún mayor beneficio que las terapias sin pemetrexed, para los pacientes con NSCLC ALK positivo. Por último, no hemos encontrado evidencia alguna que sugiera quimioterapia sea de similar o peor efecto que placebo para los pacientes NSCLC ALK positivo.
- Con todo lo mencionado, a la fecha no es posible sustentar de manera razonable que los pacientes NSCLC ALK positivo no se beneficien del uso de quimioterapia. Por lo que se considera que es un comparador válido en la evaluación de nuevas tecnologías sanitarias que puedan surgir para el tratamiento de pacientes NSCLC ALK positivo.

VII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Camidge, D. Ross, Scott A. Kono, Xian Lu, Sonia Okuyama, Anna E. Barón, Ana B. Oton, Angela M. Davies, Marileila Varella-Garcia, Wilbur Franklin, and Robert C. Doebele. 2011. "Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer Are Associated with Prolonged Progression-Free Survival on Pemetrexed." *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 6 (4): 774–80. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31820cf053>.

Hotta, Katsuyuki, Yuka Kato, Natasha Leighl, Nagio Takigawa, Rabab Mohamed Gaafar, Hiroe Kayatani, Taizo Hirata, et al. 2015. "Magnitude of the Benefit of Progression-Free Survival as a Potential Surrogate Marker in Phase 3 Trials Assessing Targeted Agents in Molecularly Selected Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review." *PloS One* 10 (3): e0121211. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121211>.

IETSI-EsSalud. 2016. "Seguridad y Eficacia de Crizotinib En El Tratamiento de Pacientes Con Diagnóstico de Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas Metastásico Positivo al Gen de Fusión ALK. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016."

IETSI-EsSalud. 2018. "Eficacia y Seguridad de Crizotinib Para El Tratamiento Del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas, ALK Positivo En Pacientes No Tributarios de Quimioterapia y Sin Tratamiento Sistémico Previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018."

IETSI-EsSalud. 2019. "Eficacia y Seguridad Del Uso de Alectinib En El Tratamiento de Primera Línea de Pacientes Con Cáncer Metastásico de Pulmón de Células No Pequeñas ALKpositivo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 009- SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019."

Kim, Hye Ryun, Hyo Sup Shim, Jin-Haeng Chung, Young Joo Lee, Yun Kyoung Hong, Sun Young Rha, Se Hoon Kim, et al. 2012. "Distinct Clinical Features and Outcomes in Never-Smokers with Nonsmall Cell Lung Cancer Who Harbor EGFR or KRAS Mutations or ALK Rearrangement." *Cancer* 118 (3): 729–39. <https://doi.org/10.1002/cncr.26311>.

Koh, Pek Keng, Corinne Faivre-Finn, Fiona H. Blackhall, and Dirk De Ruyscher. 2012. "Targeted Agents in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Clinical Developments and Rationale for the Combination with Thoracic Radiotherapy." *Cancer Treatment Reviews* 38 (6): 626–40. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.11.003>.

Koh, Youngil, Dong-Wan Kim, Tae Min Kim, Se-Hoon Lee, Yoon Kyung Jeon, Doo Hyun Chung, Young-Whan Kim, Dae Seog Heo, Woo-Ho Kim, and Yung-Jue Bang. 2011. "Clinicopathologic Characteristics and Outcomes of Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Pulmonary Adenocarcinoma: Suggestion for an Effective Screening Strategy for These Tumors." *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 6 (5): 905–12. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182111461>.

Kuribayashi, Kozo, Norihiko Funaguchi, and Takashi Nakano. 2016. "Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with a Focus on Squamous Cell Carcinoma."



Journal of Cancer Research and Therapeutics 12 (2): 528–34.
<https://doi.org/10.4103/0973-1482.174185>.

Lee, Jeong-Ok, Tae Min Kim, Se-Hoon Lee, Dong-Wan Kim, Soyeon Kim, Yoon-Kyung Jeon, Doo Hyun Chung, et al. 2011. "Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation: A Predictive Biomarker of Pemetrexed in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer." *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 6 (9): 1474–80. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182208fc2>.

Lee, June Koo, Heae Surng Park, Dong-Wan Kim, Kimary Kulig, Tae Min Kim, Se-Hoon Lee, Yoon-Kyung Jeon, et al. 2012. "Comparative Analyses of Overall Survival in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive and Matched Wild-Type Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer." *Cancer* 118 (14): 3579–86. <https://doi.org/10.1002/cncr.26668>.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. 2000. "Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2: CD002139. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002139>.

Park, Sojung, Tai Sun Park, Chang-Min Choi, Dae Ho Lee, Sang-We Kim, Jung-Shin Lee, Woo Sung Kim, Joon Seon Song, and Jae Cheol Lee. 2015. "Survival Benefit of Pemetrexed in Lung Adenocarcinoma Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangements." *Clinical Lung Cancer* 16 (5): e83-89. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.01.003>.

Scagliotti, Giorgio Vittorio, Purvish Parikh, Joachim von Pawel, Bonne Biesma, Johan Vansteenkiste, Christian Manegold, Piotr Serwatowski, et al. 2008. "Phase III Study Comparing Cisplatin plus Gemcitabine with Cisplatin plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients with Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (21): 3543–51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0375>.

Shaw, Alice T., Beow Y. Yeap, Mari Mino-Kenudson, Subba R. Digumarthy, Daniel B. Costa, Rebecca S. Heist, Benjamin Solomon, et al. 2009. "Clinical Features and Outcome of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (26): 4247–53. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6993>.

Wang, Zili, Haitao Yang, Shumei Luo, Bo Liu, Nianhai Zhang, Lina Li, Sijing Zhou, Ruifen Shen, and Xianhe Xie. 2017. "Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangement Predicts Better Prognosis in NSCLC Patients: A Meta-Analysis." *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 112: 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.07.029>.