Centro UC Evidencia

Epistemonikos

Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

RECOMENDACIÓN T.3

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con expresión del PD-L1 mayor del 50% que no hayan recibido terapia sistémica previa ¿Se debe realizar inmunoterapia anti PD-1/PD-L1 en comparación a realizar quimioterapia?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con expresión del PD-L1 mayor del 50% que no hayan recibido terapia sistémica previa.
Intervención: Pembrolizumab.
Comparación: Cisplatino - pemetrexed por 4 - 6 ciclos.
Desenlace (outcome): Mortalidad, calidad de vida, efectos adversos grado 3 y 4.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de "Lung cancer". Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsyclNFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.[1]

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

---

[1] Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe "*Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables*" en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron solo 2 revisiones sistemáticas que incluyen sólo 1 estudio primario pertinente a la pregunta, correspondiente a un ensayo aleatorizado. Para más detalle ver "*Matriz de evidencia*"[2], en el siguiente enlace: Pembrolizumab versus quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	2 [1-2]
Estudios primarios	1 [3] ensayo aleatorizado

Estimador del efecto

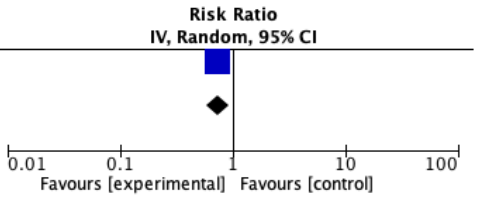
Si bien ambas revisiones incluyen el estudio relevante, no entregan la información desagregada sobre la comparación de interés, por lo que se extrajeron los datos para confeccionar el metanálisis y la tabla de resumen de resultados, directamente desde el estudio primario.

Metanálisis

Mortalidad

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Keynote 024	63	154	84	151	100.0%	0.74 [0.58, 0.93]
Total (95% CI)		**154**		**151**	**100.0%**	**0.74 [0.58, 0.93]**
Total events	63		84			

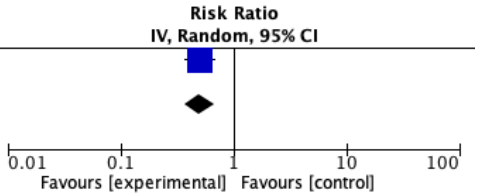
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.54 (P = 0.01)



Efectos adversos severos

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Keynote 024	41	154	80	150	100.0%	0.50 [0.37, 0.68]
Total (95% CI)		**154**		**150**	**100.0%**	**0.50 [0.37, 0.68]**
Total events	41		80			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 4.51 (P < 0.00001)



[2] **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

PEMBROLIZUMAB EN 1RA LÍNEA CÁNCER PULMONAR						
Pacientes	Personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con expresión del PD-L1 mayor del 50% que no hayan recibido terapia sistémica previa.					
Intervención	Pembrolizumab					
Comparación	Quimioterapia					
Desenlaces	**Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes**	**Efecto absoluto estimado***			**Certeza de la evidencia (GRADE)**	**Mensajes clave en términos sencillos**
		CON quimioterapia	**CON pembrolizumab**	**Diferencia (IC 95%)**		
Mortalidad** A 19 meses	RR 0,74 (0,58 a 0,93) -- 1 ensayo/ 305 pacientes [3]	556 por 1000	412 por 1000	Diferencia: 144 menos (67 a 234 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumab disminuye la mortalidad en comparación con quimioterapia.
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado por el ensayo.				--	--
Efectos adversos severos Grado 3 o + A 1 año ***	RR 0,50 (0,37 a 0,68) -- 1 ensayo / 304 pacientes [3]	533 por 1000	267 por 1000	Diferencia: 266 menos (171 a 336 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumab lleva a menos efectos severos adversos que quimioterapia.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.
RR: Riesgo relativo.
GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
* El **riesgo CON quimioterapia** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON pembrolizumab** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
**El desenlace en el artículo original presenta un RR 0,65 (0,49 a 0,88), sin embargo un reporte [4] a mayor plazo (19 meses) presenta los resultados con lo que se construyó la tabla de resumen de resultados RR 0,74 (0,58 a 0,93).
***Efectos adversos severos (Grado 3 o 4): Infecciones, rash cutáneo, pneumonitis.
Fecha de elaboración de la tabla: Noviembre, 2018

Referencias

1. Yu DP, Cheng X, Liu ZD, Xu SF. Comparative beneficiary effects of immunotherapy against chemotherapy in patients with advanced NSCLC: Meta-analysis and systematic review. Oncology letters. 2017;14(2):1568-1580.
2. Ellis P.M., Vella E.T., Ung Y.C.. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. Clinical Lung Cancer. 2017;18(5):444-459.e1.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi 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. The New England journal of medicine. 2016;375(19):1823-1833.
4. Brahmer, Julie R., Rodriguez-Abreu, Delvys, Robinson, Andrew George, Hui, Rina, Csõszi, Tibor, Fülöp, Andrea, Gottfried, Maya, Peled, Nir, Tafreshi, Ali, Cuffe, Sinead, O'Brien, Mary, Rao, Suman, Hotta, Katsuyuki, Leiby, Melanie A., McLean, Jessica, Shentu, Yue, Rangwala, Reshma A., Reck, Martin. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50% enrolled in KEYNOTE-024. ASCO 2017. Published in: Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):9000-9000.