

Prueba para la predicción de respuesta a la terapia y pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS NUEVAS
Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTADORES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Junta de Andalucía



Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Prueba para la predicción de respuesta a la terapia y pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS NUEVAS
Y EMERGENTES

AETSA

Llanos-Méndez, Aurora

Prueba para la predicción de respuesta a la terapia y pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Aurora Llanos Méndez.— Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad, 2020.

65 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE-846-2020;

1. Carcinoma de pulmón de células no pequeñas 2. Proteómica
3. Cáncer de pulmón 4. Predicción 5. Pronóstico I. Andalucía.
AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias II. España.
Ministerio de Sanidad.

Autores: Aurora Llanos-Méndez.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019)

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Familias

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org



Depósito legal: SE-846-2020

NIPO: en trámite

Cita sugerida:

Llanos-Méndez A. Prueba para la predicción de respuesta a la terapia y pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2020.

Prueba para la predicción de respuesta a la terapia y pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS NUEVAS
Y EMERGENTES

AETSA



Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Conflicto de interés

La autora declara que no tiene intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Documentación: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Obtención de los datos: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Análisis y presentación de resultados: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Elaboración del manuscrito: Dra. Aurora Llanos Méndez.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de David Vicente Baz, Facultativo Especialista de Área de Oncología del Hospital Universitario Virgen Macarena.

El Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y la autora agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de la autora, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	9
Datos generales	11
Nombre de la tecnología.....	11
Compañía comercial elaboradora del producto.....	11
Breve descripción de la tecnología.....	11
Población diana.....	12
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología.....	12
Área de especialización/abordaje.....	15
Documentos publicados por otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	15
Desarrollo y uso de la tecnología	17
Grado de desarrollo de la tecnología.....	17
Tipo y uso de la tecnología.....	17
Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología.....	17
Relación con tecnologías previas.....	17
Tecnología alternativa en uso actual.....	17
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual.....	20
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones.....	20
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica	21
Incidencia/prevalencia.....	21
Carga de enfermedad.....	21
Requerimientos para usar la tecnología	23
Requerimiento de infraestructura y formación.....	23
Coste y precio unitario.....	23
Riesgos y seguridad	25
Eficacia/efectividad	27
Resultado de la búsqueda.....	27
Descripción y calidad de los artículos.....	27
Principales resultados.....	37
Evaluación económica	41
Impactos	43
Impacto en salud.....	43
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología.....	44
Impacto económico de la tecnología.....	44
Impacto en la organización.....	44

Difusión e introducción esperada de la tecnología	45
Recomendaciones e investigación en curso.....	47
Investigación en curso.....	47
Guías y directrices.....	47
Puntos clave.....	49
Bibliografía.....	51
Anexos.....	55
Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica	55
Anexo 2. Estrategias de búsqueda.....	56
Anexo 3. Diagrama de flujo.....	58
Anexo 4. Evaluación de la calidad	59

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Técnicas de análisis molecular en el cáncer de pulmón de células no pequeñas	19
Tabla 2. Descripción de la población e intervención y medidas de resultado para predecir respuesta al tratamiento EGFR-TKI	30
Tabla 3. Descripción de la población e intervención y medidas de resultado para predecir respuesta al tratamiento con quimioterapia basada en platinos.....	33
Tabla 4. Resultados de las curvas de supervivencia y análisis de Cox de los pacientes tratados con EGFR-TKI como primera línea de tratamiento de NSCLC ...	39
Tabla 5. Factores relacionados con la supervivencia en el análisis multivariante de Cox	39
Tabla 6. Resultados de las curvas de supervivencia y <i>Hazard Ratio</i> de los pacientes tratados con quimioterapia basada en platinos como primera línea de tratamiento de NSCLC.....	40
Tabla 7. Modelos del análisis multivariante de Cox para supervivencia global y supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados con quimioterapia basada en platinos como primera línea de tratamiento de NSCLC.....	40
Figura 1. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I	36
Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I para tratados con platinos.....	36

Datos generales

Nombre de la tecnología

Prueba proteómica sanguínea para la predicción y pronóstico de cáncer de pulmón comercializado con el nombre VeriStrat®.

Compañía comercial elaboradora del producto

VeriStrat® ha sido desarrollado por Biodesix, USA.

Breve descripción de la tecnología

VeriStrat® es una prueba proteómica sanguínea para la predicción y pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado. Su objetivo es identificar qué pacientes probablemente se beneficiarán de la quimioterapia doble con platino como tratamiento de primera o segunda línea (agentes de tercera generación como taxanos, gemcitabine, vinorelbina y pemetrexed con o sin bevacizumab o necitumumab) y predecir los beneficios terapéuticos de los inhibidores tirosin-kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI) como erlotinib, gefitinib y afatinib¹. Para ello, VeriStrat® utiliza la espectrometría de masa MALDI-TOF (desorción/ionización mediante láser asistida por matriz con detección de masas por tiempo de vuelo), técnica de determinación estructural que permite estudiar la distribución de las moléculas de una sustancia en función de su masa¹. La prueba pretende medir múltiples proteínas reactantes de fase aguda en sangre y así clasificar la respuesta de los pacientes comparando la intensidad de 8 regiones en el espectro de masas obtenidas de muestras de los pacientes con la intensidad de un set de referencia². En este análisis se clasifica a los pacientes según un algoritmo diferenciado de clasificación que distingue entre ‘bueno’ (VS-G) y ‘pobre’ (VS-P)³. Los pacientes con un resultado VS-G probablemente se beneficiarán del tratamiento de primera línea con platinos, mientras que si el resultado es VS-P la probabilidad de responder a esta terapia será menor. En los pacientes con resultados EGFR negativos, se podría utilizar VeriStrat® para monitorizar la progresión de los pacientes, proporcionando información pronóstica y predicción de los beneficios terapéuticos del EGFR-TKIs³. La prueba se

desarrolla por triplicado de manera que cuando los resultados de las tres réplicas no coinciden, el resultado es clasificado como indeterminado, lo que supone menos de un 2 % de las pruebas^{4,5}.

La prueba puede ofrecer resultados en 72 horas, independientemente de la calidad de vida del paciente (escala ECOG), la expresión de los ligandos de la molécula de muerte programada 1 (PD-L1), el estado de mutación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la elección del tratamiento³.

Población diana

Pacientes con cáncer de pulmón NSCLC avanzado.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

Según la clasificación histopatológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de pulmón no microcítico es el tipo más frecuente, que engloba alrededor del 80 – 85 % de las neoplasias pulmonares. A su vez existe una división en dos subtipos histológicos, el carcinoma epidermoide o escamoso y el adenocarcinoma. El carcinoma epidermoide es el subtipo más frecuente entre los fumadores, con mayor prevalencia en hombres⁶.

Existen numerosos factores de riesgo que intervienen en el desarrollo del cáncer de pulmón, entre los que destaca el consumo de tabaco. Otros son la patología pulmonar previa, factores medioambientales, el sexo masculino, predisposición genética, dieta, entre otros⁶.

La mayoría de los pacientes pueden encontrarse asintomáticos hasta que el tumor se encuentra en fase avanzada. Sin embargo, hasta uno de cada tres presentará uno o varios síntomas del síndrome general, como pérdida de peso, astenia y anorexia. La sintomatología propia del cáncer de pulmón puede ser debida a efectos locales del tumor, diseminación locorregional o clínica a distancia debida a las metástasis o a los síndromes paraneoplásicos⁶.

Su pronóstico empeora de forma exponencial si se diagnostica en estadios avanzados, que ocurre en el 79 % de los casos⁷. Factores de buen pronóstico serían un aceptable estado funcional (evaluado mediante la escala ECOG o el índice Karnofsky), no presentar pérdida de peso o que ésta sea inferior al 5 % del peso inicial, y el sexo femenino⁶.

La identificación de alteraciones moleculares ha supuesto una de las mayores revoluciones en el tratamiento de cáncer en general y del cáncer de pulmón en particular⁸. El pronóstico de los pacientes que expresan estas alteraciones moleculares y son tratados con terapias específicas es más favorable al de la población general de cáncer de pulmón. La caracterización proteómica y genómica de la base molecular de la enfermedad puede ayudar a la indicación de tratamientos personalizados o también llamada medicina de precisión⁹. Un solo biomarcador puede no reflejar completamente la complejidad de la enfermedad o de la respuesta específica del organismo, mientras que la relación entre múltiples moléculas podría mejorar la información que proporciona sobre el pronóstico y el tratamiento⁹. El *College of American Pathologists*, el *International Association for the Study of Lung Cancer* y la *Association of Molecular Pathologists* recomiendan el análisis molecular para EGFR y la quinasa del linfoma anaplásico (ALK)¹⁰.

Los principales genotipos diana para la medicina personalizada son¹⁰:

1. **Mutación EGFR:** una de estas dianas es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), gen situado en el brazo corto del cromosoma 7 (7p11.2). Los cambios en los genes dan lugar a una proliferación y supervivencia celular constante, dando lugar a la formación de tumores¹¹. Los inhibidores tirosin-kinasa (TKI) inhiben de forma reversible o irreversible al EGFR interrumpiendo la transducción de la señal de crecimiento y produciendo un efecto antitumoral. De forma general, la frecuencia de la mutación en los NSCLC es de 5-20 %, siendo más frecuentes en mujeres, no fumadores, adenocarcinoma y población asiática. En España, la mutación del gen del EGFR se observa en aproximadamente el 15 % de los NSCLC. Alrededor de un 75 % de los pacientes con esta mutación responde al tratamiento con los inhibidores EGFR-TKI⁸. Otro de los genes implicados en la vía del EGFR es el gen KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene*), situado en el brazo corto del cromosoma 12 (12p12.1). Las mutaciones en este gen son somáticas, es decir, están presentes sólo en las células tumorales. Estas mutaciones dan lugar a una proteína K-Ras constitutivamente activa y hacen que las células crezcan y se dividan de forma incontrolada. Las mutaciones del gen KRAS se encuentran entre el 15 % y el 25 % de todos los cánceres de pulmón¹¹. Su presencia en las células y tejidos tumorales puede indicar que ciertos fármacos no van a ser efectivos para el tratamiento¹².

2. **Reorganización ALK:** presentes en aproximadamente el 4 % de los adenocarcinomas NSCLC en EE.UU., más frecuentes en no fumadores y jóvenes. Su presencia predice probablemente la sensibilidad a fármacos ALK TKIs (crizotinib, ceritinib, alectinib).
3. **Reorganización ROS1:** el oncogen 1 c-ROS es un receptor de la tirosin quinasa. La reorganización de este oncogen está presente en el 1-2 % de los NSCLC y los pacientes serían altamente sensibles a fármacos como entrectinib o crizotinib.
4. **Mutación BRAF:** el gen BRAF codifica una serina-treonina quinasa de la familia de las quinasas RAF que juega un papel importante en la vía de las proteinquinas activadas por mitógenos (MAPK). La mutación BRAF favorece el crecimiento y la proliferación tumoral. Está presente en el 2 – 3 % de los casos, mayoritariamente en los diagnosticados de adenocarcinoma. Existen 3 fármacos capaces de inhibir la quinasa BRAF, sorafenib, dabrafenib y vemurafenib¹³.

El tratamiento está condicionado por el estadio en el que se encuentre el paciente. El estadio III es un grupo muy heterogéneo de tumores que requiere enfoque multidisciplinario, donde desde el inicio debe definirse si se trata de enfermedad resecable o potencialmente resecable con posterior quimioterapia neoadyuvante en tumores T3N1 y algunos T4N0-1, o enfermedad irreseable^{6,14}. En la mayoría de los pacientes en estadio IIIA-N2 de gran volumen, IIIB y IIIC, el tratamiento es exclusivo con quimioterapia (dobletes basados en cisplatino) y radioterapia¹⁴.

En los pacientes en estadio IV la cirugía prácticamente no tiene ninguna indicación, salvo casos seleccionados. El enfoque se individualizará según factores clínico-patológicos (edad, estado funcional, histología, comorbilidades) y biológico-moleculares (presencia o no de mutaciones en los genes EGFR, o traslocaciones en los genes ALK y ROS1)⁶.

El tratamiento de primera línea en el estadio IV consistiría en^{6,14}:

1. Ausencia de mutaciones:

- ECOG 0-1:
 - Tumores que expresan la proteína de muerte celular programada 1 (PD-L1) con una proporción de marcador tumoral (TPS) ≥ 50 %: pembrolizumab (IA)^a, aunque la combinación de inmunoterapia y quimioterapia estándar podría considerarse¹⁴.

^a Nivel de la evidencia y grado de recomendación según *Infectious Diseases Society of America*.

- PD-L1 < 50 % o desconocido: quimioterapia de dobletes basados en platinos. En función de la histología se podrían considerar otras modalidades de tratamiento:
 - Carcinoma de células escamosas: combinación de carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel más pembrolizumab (IA).
 - Carcinoma de células no escamosas:
 - Quimioterapia basada en platino más pemetrexed (IIA).
 - Quimioterapia basada en platino más bevacizumab (IA).
 - Quimioterapia basada en platino más pemetrexed más pembrolizumab (IA).
- ECOG 2: pueden recibir monoterapia con vinorelbina, gemcitabina o taxanos o dobletes con carboplatino (IIA).
- ECOG 3-4: cuidados paliativos y de soporte (IIB).

2. Presencia de mutaciones:

- Mutación EGFR (10-15 % de los pacientes): fármacos inhibidores de la tirosin-kinasa (TKIs), inhibidor reversible (gefitinib, erlotinib) e irreversible (afatinib) que se mantienen hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Traslocación ALK (2-5 % de los pacientes): se indica como tratamiento estándar alectinib, crizotinib o ceritinib, inhibidores selectivos ALK (IA).
- Traslocación ROS1 (1 – 2 % de los pacientes): crizotinib (IIIA).
- Mutación BRAF^{V600E}: dabrafenib más trametinib (IIA).

Área de especialización/abordaje

Oncología, Cirugía torácica, Neumología.

Documentos publicados por otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

- No se han recuperado documentos publicados por otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Tecnología autorizada y disponible para su venta.

Tipo y uso de la tecnología

Predicción de la respuesta al tratamiento y pronóstico de pacientes con NSCLC avanzado.

Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

Está indicado para su uso en el ámbito hospitalario especializado.

Relación con tecnologías previas

Terapia complementaria a las actualmente disponibles.

Tecnología alternativa en uso actual

Pruebas para detectar mutaciones EGFR

Las pruebas para detectar mutaciones EGFR-TK están indicadas en adultos no tratados previamente, con NSCLC localmente avanzado o metastásico para informar las decisiones terapéuticas en estos pacientes¹⁵.

Existen diversas pruebas genéticas que utilizan diferentes muestras para la identificación de mutaciones EGFR:

1. Muestras de tumor obtenida mediante biopsia: generalmente, durante el proceso de estadiaje tumoral del paciente se incluye la toma de biopsia para la confirmación histológica. Cuando la biopsia ha sido tomada con éxito, se procede a la extracción del ADN y análisis de las mutaciones. Si el tejido obtenido de la biopsia no está

disponible, se puede obtener ADN de muestras citológicas¹⁵. Las pruebas genéticas no son posibles hasta en un 20 % de los pacientes. Las técnicas más comúnmente utilizadas son¹⁰:

- Secuenciación.
 - Pruebas alelo específicas.
 - Secuenciación de segunda generación o *Next-generation*.
 - Hibridación fluorescente in situ (FISH).
 - Inmunohistoquímica.
2. Muestra sanguínea o biopsia líquida¹⁶: pruebas mínimamente invasiva que están suscitando gran interés. Actualmente hay 2 aprobadas por la FDA para pacientes con cáncer de pulmón¹⁰.
 3. Muestras de saliva: mediante el método llamado liberación y medición inducida por campo eléctrico (EFIRM) por el que se utiliza un campo eléctrico para liberar las moléculas de ADN presentes en los fluidos corporales humanos en combinación con un sensor electroquímico que contienen una sonda complementaria al ADN a detectar fijada a un polímero conductor. En función del ADN de la solución, su complementariedad a la sonda, el perfil de la señal eléctrica obtenido será diferente, indicando la presencia o no de la mutación¹⁷.

Pruebas para detectar otras mutaciones

- **KRAS**: son pruebas que detectan mutaciones específicas del gen KRAS en el ADN de células y tejidos tumorales, necesitando en todos ellos la obtención de tejido tumoral.
- **ALK**: mediante inmunohistoquímica o FISH.

Tabla 1. Técnicas de análisis molecular en el cáncer de pulmón de células no pequeñas

	Secuenciación PCR		FISH tisular	IHC tisular	NGS tisular	PCR ctDNA	NGS ctDNA	RNA tisular
	Tisular	Alelo específico tisular						
EGFR (sensibilización y T790M)	+	++	0	0	++	+	+	+
Mutación HER2	+	++	0	0	++	+	+	+
Mutación METex14	0	++	0	0	++	+	+	++
Mutación BRAF	+	++	0	0	++	+	+	+
Mutación KRAS	+	++	0	0	++	+	+	+
Reorganización ALK	0	0	++	++	+	+	+	++
Reorganización ROS1	0	0	++	0	+	0	+	++
Amplificación MET	0	0	++	0	+	0	+	+
Reorganización RET	0	0	++	0	+	+	+	++
Expresión proteína PD-L1	0	0	0	++	0	0	0	0
Fusión NTRK	0	0	++	+	+	0	+	++

++: alta sensibilidad
 +: baja sensibilidad
 0: no útil

ALK: quimasa de linfoma anaplásico; ctDNA: DNA tumoral circulante; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; FISH: hibridación fluorescente in situ; HER2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano; IHC: inmunohistoquímica; NGS: secuenciación de nueva generación; PD-L1: ligando 1 de muerte programada; PCR: reacción en cadena de la polimerasa

Fuente: UpToDate¹⁰.

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Esta prueba podría ayudar en la toma de decisiones sobre la estrategia terapéutica indicada en cada paciente, evitando tratamientos no efectivos y los efectos adversos derivados de los mismos.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Esta tecnología tiene marcado CE y se encuentra comercialmente disponible desde 2014³.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Incidencia/prevalencia

En el año 2018, 2,1 millones de personas han sido diagnosticadas de cáncer de pulmón en todo el mundo (el 80 – 85% de ellos fueron no microcíticos), lo que ha supuesto aproximadamente 1,7 millones de fallecimientos¹⁸. La incidencia de este tipo de cáncer ha aumentado durante los últimos años¹⁹.

En España, el cáncer de pulmón es el cuarto tipo de cáncer más frecuente, con 29.503 nuevos casos estimados en el año 2019. La estimación de la prevalencia para el año 2018 (prevalencia a los 5 años) es de 3,7%, siendo 4,9 % en hombres y 2,3 % en mujeres. La tasa de incidencia estandarizada es de 29,7/100.000 habitantes¹⁸.

Carga de enfermedad

La supervivencia media del cáncer de pulmón es de 17 % a los 5 años, siendo de 22 % en el estadio III y entre el 5 – 7 % en los pacientes con enfermedad metastásica⁶. En estadios avanzados, el NSCLC es agresivo, con una supervivencia a los 5 años en pacientes con estadio IIIB del 5 %, siendo del 1 % en el estadio IV²⁰. Representa el tumor responsable del mayor número de muertes (18,4 % del total de muertes por cáncer en el mundo), seguido del cáncer colorrectal, estómago e hígado. En España, la tasa de mortalidad estandarizada estimada en 2018 fue 23,4/100.000 habitantes¹⁸.

Los fármacos EGFR-TKI han sido asociados a enfermedad pulmonar intersticial. Aunque la incidencia de estos eventos es baja, el desenlace puede ser mortal^{21,22,23}.

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

No se ha obtenido información sobre este aspecto.

Coste y precio unitario

El coste unitario osciló entre 2.112\$²⁴ y 3.260\$²⁵.

Riesgos y seguridad

Prueba mínimamente invasiva para la que se requiere una muestra de 1µl de suero o plasma⁵.

Eficacia/efectividad

La metodología utilizada se muestra en el Anexo 1.

Resultado de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos referenciales Medline, Embase y *Web of Science*, se recuperaron 87 referencias bibliográficas (Anexo 2). Después de eliminar las 39 referencias duplicadas, se procedió a la selección de las citas por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Se recuperaron 26 artículos a texto completo más uno de la revisión secundaria, de los cuales se descartaron 16 en el posterior proceso de discriminación, quedando para su análisis 11 artículos originales (Anexo 3).

Descripción y calidad de los artículos

De los 11 estudios seleccionados, 10 se centraron en pacientes tratados con EGFR-TKI y uno en la predicción de respuesta a quimioterapia basada en platinos. Dentro del primer grupo, se evaluó una revisión sistemática²⁶, que incluyó 6 de los 9 estudios observacionales recuperados sobre la capacidad pronóstica en pacientes tratados con EGFR-TKI, no incluidos en la revisión para evitar la duplicación de la información, y 3 estudios originales^{2,5,27}. Sobre la respuesta a quimioterapia basada en platinos, se seleccionó un estudio²⁸.

Revisión sistemática

La revisión sistemática²⁶ con metanálisis tuvo como objetivo resumir la evidencia disponible sobre la capacidad del dispositivo VeriStrat[®] para predecir resultados clínicos en los pacientes con NSCLC tratados con EGFR-TKIs. Para ello se incluyeron 11 cohortes de pacientes recogidas en 7 estudios (uno de ellos fue un resumen presentado en un congreso). Los pacientes, por lo general, estuvieron en un estadio avanzado con tratamiento EGFR-TKI en monoterapia o combinado con bevacizumab, sorafenib o gemcitabine. Los autores no realizaron una evaluación de la calidad o el riesgo de sesgo de los trabajos. Para el metanálisis calcularon, como resultados principales, el *hazard ratio* (HR) para la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad:

- **Supervivencia global:** los pacientes con un resultado VS-G tuvieron menor riesgo de morir que los que obtuvieron un resultado VS-P (HR = 0,40; IC 95 %:0,32 a 0,49; $p < 0,001$).
- **Supervivencia libre de enfermedad:** del mismo modo, los pacientes con resultado VS-G tuvieron una mayor supervivencia libre de progresión que aquellos clasificados como “pobre” (HR = 0,49; IC 95 %: 0,39 a 0,60; $p < 0,001$).

Según la herramienta de calidad AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas, se trató de un artículo con una calidad moderada-baja (Anexo 4). Se realizó sobre un tema claramente definido, con especificación de objetivo, criterios de inclusión y resultados. La búsqueda se realizó en bases de datos adecuadas. La selección de artículos se hizo por pares independientes, aunque no la extracción de la información. Se ofreció escasa información sobre los artículos seleccionados. No se incluyó una valoración de calidad de los mismos aunque sí se señaló la posibilidad de sesgo de publicación. No se encontró heterogeneidad significativa entre los estudios. La medida ponderada elegida fue resultado de análisis univariantes, por lo que no se controló por los posibles efectos de confusión ni se valoró la comparabilidad entre los grupos a estudio.

Estudios originales

Los estudios recuperados no incluidos en la revisión sistemática fueron 2 ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con EGFR-TKI en los que también se evaluó la clasificación obtenida por VeriStrat® como factor que puede influir sobre la supervivencia^{2,27} y un estudio de cohortes⁵.

Además se recuperó un estudio de cohortes prospectivo que evaluó la prueba VeriStrat® para predicción de la respuesta a quimioterapia basada en platinos estándar²⁸.

Población e intervención

1. VeriStrat® para predicción de respuesta a tratamiento con EGFR-TKI

La población a estudio fueron pacientes con diagnóstico confirmado de NSCLC en estadio IIIB/IV sin historia previa de tratamiento con quimioterapia^{2,5,27}. Se incluyeron entre 102 y 527 pacientes, con una mediana de edad entre 70 y 77 años, la mayor parte de ellos con buen estado funcional (ECOG 0-1) y con funciones orgánicas conservadas, excepto en el trabajo de Lee *et al.*²⁷, donde el 83 % fueron ECOG 2-3 con múltiples comorbilidades. La histología se recogió en dos trabajos.

Mientras que en el estudio de Amann *et al.*⁵ la mayoría de los tumores fueron adenocarcinomas, en el de Lee *et al.*²⁷ escamosos y adenocarcinomas se repartieron de forma similar (entre 37 % y 40 %, respectivamente). El estado de mutación EGFR fue desconocido en alrededor del 60 % de los pacientes de los trabajos de Lee *et al.*²⁷ y Amann *et al.*⁵, predominando el estado silvestre, mientras que en el estudio de Mok *et al.*² la mayor parte fueron mutación positiva (37 %). El estudio de Lee *et al.*²⁷ fue el único que ofreció información sobre las características de la población en función del estado VeriStrat[®], donde sólo los pacientes más jóvenes y el porcentaje de adenocarcinomas fue mayor en el grupo VS-G, mientras que los pacientes tratados con placebo fueron más en el grupo VS-P.

Los ensayos clínicos en los que se estudió el estado VeriStrat[®] como factor pronóstico, fueron diseñados para evaluar la efectividad de erlotinib (150 mg/día) frente a placebo en un caso²⁷ y el gefitinib (250 mg/día) en monoterapia frente a la combinación con ficlatuzumab². En este grupo, 90 pacientes recibieron una mediana de 12 infusiones del fármaco y 5 ciclos de gefitinib, mientras que en el grupo control la mediana de ciclos de gefitinib en monoterapia fue 6. La duración mediana del tratamiento fue 24 semanas en el grupo tratamiento y 20 en el control. Diecinueve pacientes que pasaron del grupo control al grupo tratamiento recibieron una mediana de 4 infusiones en 8 semanas de duración del tratamiento². En el estudio de cohortes, todos los pacientes recibieron erlotinib (150mg/día)⁵.

La muestra de sangre para la realización de la prueba a estudio se realizó antes de comenzar con el tratamiento asignado^{2,27} y se enviaron congeladas a Biodesix para su análisis, que se realizó de forma cegada a los resultados clínicos en dos de los tres trabajos recuperados^{2,27}.

Características		Lee 2019 ²⁷		Mok 2016 ²		Amann 2010 ⁵
		VS-P	VS-G	VS-P	VS-G	
Procedencia de la población		ECA TOPICAL trial		ECA fase II ficituzumab + gefitinib vs. gefitinib		Una cohorte procedente de Eastern Cooperative Oncology Group 3503
Diseño		Prospectivo		Retrospectivo		Prospectivo
País		Reino Unido		Hong Kong, Malasia, Filipinas, Singapur, Korea, China, Tailandia		EE.UU.
N (%)		239 (45,3)	288 (54,6)	34 (18,7)	148 (81,3)	102 VS-P: 24 (23,5) VS-G:64 (62,7) Indeterminado:14 (13,7)
Edad mediana en años (rango)		76 (51-90)	78 (51-91)*	ND	ND	70 (41-93)
Hombres (%)		66,5	54,2*	20		42,2
Criterios exclusión		<ul style="list-style-type: none"> - Metástasis en SNC sintomáticas - Quimioterapia previa - Agentes biológicos previos - Tratados con inhibidores Cox-2 - Patologías serias activas 		<ul style="list-style-type: none"> - Metástasis en SNC - Quimioterapia previa - EGFR TKI o Ac monoclonal previo - Enfermedad pulmonar intersticial - Patologías serias activas 		<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia previa - Tratamiento para metástasis - Mal estado funcional (ECOG = 3) - Patologías serias activas
ECOG (%)		13,4	19,8	96,8		74,5
2		55,6	56,2	3,2		25,5
3		31	24	0		0
IIIB		38,9	31,9	5,3		7,8
IV		61,1	68,1	94,7		70,6
Histología (%)		27,6	44,8*	ND		64,7
Escamoso		50,6	32,3	ND		10,8
Otros		21,8	22,9	ND		24,5
Actual		37,2	34,7	6		ND
Exfumador		59,4	58	ND		ND
Nunca fumó		3,4	7,3	94		ND

Características		Lee 2019 ²⁷		Mok 2016 ²		Amann 2010 ⁵
		VS-P	VS-G	VS-P	VS-G	
Tratamiento (%)	Erlotinib 150 mg	48,1	56,9	Gefitinib [†] (250mg/día) (n = 94)		102
	Placebo	51,9	43,1*	0		0
	EGFR-TKI + Ficiatuzumab	0	0	- Gefitinib (250mg/día) + ficiatuzumab (20 mg/kg iv cada semanas (n = 90) - <i>Crossover</i> = 19		0
Mutación EGFR (%)	Duración	- Progresión de la enfermedad - Toxicidad inaceptable		- Progresión de la enfermedad - Toxicidad inaceptable		- Progresión de la enfermedad - Toxicidad inaceptable
	Positivo	2,5	7,3	37,8		2,9
	No mutado	57,7	50,3	28,7		37,3
	Desconocido	39,7	42,4*	33,5		59,8
Seguimiento	Evaluación clínica	- Cada mes el primer año - Cada 2 meses a partir del año - CT cada 3-6 meses - Criterios RECIST		- 4 semanas antes del inicio - Cada 2 semanas - Criterios RECIST		- Cada 4 semanas - Medición tumoral cada 8 semanas - Criterios RECIST
	Duración	- Hasta la muerte, progresión o toxicidad inaceptable		- Hasta la muerte, progresión o toxicidad inaceptable		- Hasta la muerte, progresión o toxicidad inaceptable

ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECOG: estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group*; ND: datos no disponibles; SNC: sistema nervioso central; VS-G: VeriStrat "bueno"; VS-P: VeriStrat "pobre"

* $p < 0,05$ entre VeriStrat "pobre" y "bueno"

[†] A los pacientes con control de la enfermedad se les añadió el ficiatuzumab hasta la progresión de la enfermedad

2. VeriStrat® para predicción de respuesta a quimioterapia basada en platinos estándar

El trabajo recuperado²⁸ estudió a 76 pacientes con NSCLC en estadio IV y ECOG 0-2 con esperanza de vida superior a 3 meses, con al menos una lesión medible y buena función hepática, renal y medular. La mediana de edad fue de 66 años. La mayoría de los pacientes estuvieron diagnosticados de adenocarcinoma, fueron fumadores o ex fumadores con buen estado funcional (ECOG 1). La mutación más frecuente fue la mutación KRAS, positiva en el 38 % de los pacientes. No hubo diferencias en las características basales entre los clasificados como VS-G y VS-P, excepto en la quimioterapia de mantenimiento, más frecuente en el grupo VS-G (53 % vs. 19 %; $p = 0,006$, respectivamente).

Los pacientes podían haber estado en tratamiento con radioterapia (si se completó antes de los 28 días previos al inicio del estudio) o cirugía (en los 14 días previos al inicio). A los participantes con histología escamosa se les indicó una combinación de quimioterapia con platinos y gemcitabine, mientras que los pacientes con NSCLC no escamoso recibieron carboplatino o cisplatino (75 mg/m^2) con pemetrexed ($500 \text{ mg/m}^2 \text{ q } 21$). La elección de agente platino fue del clínico, basado en la edad, el estado funcional y el aclaramiento de la creatinina. Después de 4 ciclos de quimioterapia se permitió tratamiento con pemetrexed de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad.

El seguimiento se realizó con tomografía computarizada (TC) basal y cada 6 semanas (cada 2 ciclos de quimioterapia) hasta la progresión o la muerte. Las muestras de sangre se recogieron antes administrar el tratamiento y se congelaron hasta la realización de la prueba a estudio. La supervivencia se calculó desde el inicio de la quimioterapia hasta la progresión, evaluada según los criterios RECIST, o muerte por cualquier causa. Las evaluaciones clínicas para determinar la progresión de la enfermedad se realizaron cegadas al estado VeriStrat®, así como también estuvo cegado a las características clínicas y al tratamiento el personal que realizó la prueba a estudio.

La prueba se realizó por Biodesix en base al protocolo estándar y por triplicado, dando un resultado cuando todas tuvieron la misma clasificación. Cuando los resultados fueron discordantes, la prueba se consideró indeterminada.

Tabla 3. Descripción de la población e intervención y medidas de resultado para predecir respuesta al tratamiento con quimioterapia basada en platinos

Características		Grossi 2017 ²⁸	
		VS-P	VS-G
Diseño		Cohortes prospectivo	
País		Italia	
N (%)		26 (34)	50 (66)
Edad mediana en años (rango)		66 (46-80)	66 (44-76)
Hombres n (%)		17 (65)	34 (68)
Criterios exclusión		<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento sistémico anticáncer previo - Enfermedad cardíaca clínicamente relevante - Historia o evidencia de enfermedad SNC no controlada - Enfermedad sistémica activa o no controlada - Embarazo o lactancia 	
ECOG n (%)		5 (19)	15 (30)
	0		
	1	21 (81)	33 (66)
	2	0	2 (4)
Estadio n (%)		0	0
	IIIB		
	IV	26 (100)	50 (100)
Histología n (%)		26 (100)	49 (98)
	Adenocarcinoma		
	Escamoso	0	0
	Otros	0	1 (2)
Fumador n (%)		14 (54)	25 (50)
	Actual		
	Exfumador	9 (35)	21 (42)
Mutación KRAS n (%)		3 (11)	4 (8)
	Nunca fumó		
	Mutado	13 (50)	16 (32)
	Silvestre	7 (27)	24 (48)
	Desconocido	6 (23)	10 (20)

Tabla 3. Descripción de la población e intervención y medidas de resultado para predecir respuesta al tratamiento con quimioterapia basada en platinos. Continuación

Características		Grossi 2017 ²⁸		
		VS-P		VS-G
Traslación ALK n (%)	Positivo	0		1 (2)
	Negativo	17 (65)		37 (74)
Mutación EGFR n (%)	Desconocido	9 (35)		12 (24)
	Mutado	0		2 (4)
Tratamiento n (%)	Silvestre	24 (92)		43 (86)
	Desconocido	2 (8)		5 (10)
Duración	Cisplatino+pemetrexed	11 (42)		22 (44)
	Carboplatino + pemetrexed	15 (58)		28 (56)
		- Progresión de la enfermedad - Toxicidad inaceptable		
Radioterapia previa n (%)		2 (8)		2 (4)
Cirugía previa n (%)		1 (4)		5 (10)
Pemetrexed de mantenimiento n (%)		5 (19)		27 (52)*
Seguimiento	Evaluación clínica	- TC basal y cada 6 semanas - Criterios RECIST		
	Duración	- Hasta la muerte, progresión o toxicidad inaceptable - Mediana de 26,2 meses		

ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECOG: estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group; SNC: sistema nervioso central; TC: tomografía computarizada; VS-G: VeriStrat "bueno"; VS-P: VeriStrat "pobre"
* $p < 0,05$ entre VeriStrat "pobre" y "bueno"

Medidas de resultado

El seguimiento duró hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable^{2,5,27,28}:

- **Supervivencia global y supervivencia hasta la progresión:** evaluado por curvas Kaplan-Meier (comparación mediante la prueba log-rank) y análisis de regresión de Cox no ajustado para el cálculo del HR entre grupos^{2,5,27,28}. En el análisis multivariante se ajustó por el tratamiento recibido, la edad, el sexo, el estado ECOG, el estadio tumoral y el estado de fumador²⁷. En el trabajo de Mok *et al.*², se ofrecieron los resultados en función del grupo de tratamiento recibido aunque sin ajustar por el resto de variables de interés. Refiere análisis de regresión de Cox para interacción del estado VeriStrat[®] y el tratamiento.

Para la evaluación de la progresión de la enfermedad se utilizaron en todos los estudios los criterios RESCIT. En el estudio de Grossi *et al.*²⁸, el resultado se calculó desde el inicio de la quimioterapia hasta el desenlace.

Riesgo de sesgos

En general, el riesgo de sesgo fue serio para los estudios que evaluaron el VeriStrat[®] para la predicción de la respuesta al tratamiento con EGFR-TKI^{2,5,27}. Su principal limitación fue el alto riesgo de sesgo por factores de confusión en uno de los trabajos², donde no se ajustó por las características clínicas y de tratamiento y no se ofrecieron datos de la población desglosado por el estado VeriStrat[®]. Además, sólo en uno de los estudios con análisis multivariante (el trabajo de Amann *et al.*⁵) se ofreció información sobre la metodología de construcción del modelo, la comprobación de una de las asunciones de aplicación de los análisis de riesgos proporcionales (razón de riesgos constante a lo largo del tiempo) y el ajuste del modelo, aunque no se mostró el modelo final, sólo las variables que resultaron significativas, y no se realizó el análisis multivariante para la supervivencia libre de progresión.

En el trabajo de Mok *et al.*², un grupo de pacientes cambiaron de tratamiento durante el seguimiento sin que se especificara si los clínicos desconocían el estado VeriStrat[®], por lo que no se podría descartar la aparición de sesgo de realización. Además, se halló presencia de interacción entre el tratamiento y el estado VeriStrat[®] en ambos resultados (comportamiento diferente en función de si recibieron gefitinib en monoterapia o combinado con fclatuzumab).

Las pérdidas también supusieron una limitación en dos de los tres estudios, donde se registraron un 3,2 % y un 14 % de muestras no disponibles o con resultado indeterminado que no se incluyeron en el análisis^{2,5}.

Los autores declararon tener conflicto de interés en uno de los trabajos⁵ (Anexo 4. Figura 1).

Figura 1. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	GLOBAL
Lee 2019	+	+	+	+	+	-	+	+
Mok 2016	X	+	+	-	X	+	+	X
Amann 2010	+	+	-	+	X	-	+	-
Global	-	+	-	-	X	-	+	X

Dominios:

- D1: sesgo por factores de confusión
- D2: sesgo por selección de los pacientes en el estudio
- D3: sesgo en la clasificación de las intervenciones
- D4: sesgo por desviación de las intervenciones planeadas
- D5: sesgo por datos perdidos
- D6: sesgo en la medición de los resultados
- D7: sesgo en la selección de los resultados registrados

- X Alto
- Moderado
- + Bajo

Grossi *et al.*²⁸ realizaron análisis multivariante, aunque presentó limitaciones metodológicas como un reducido tamaño muestral con menos de 10 eventos por covariables incluidas en el modelo, lo que podría ocasionar sobresaturación del modelo²⁹ (error tipo I: se rechaza la H_0 siendo cierta), y la no descripción de la comprobación de las asunciones y bondad de ajuste del modelo de regresión de Cox. Tampoco se pudo descartar la provisión desigual de los cuidados al no especificar cegamiento de los clínicos al estado VeriStrat[®], aunque sí por parte de los investigadores que determinaron la progresión de la enfermedad. Los autores declararon conflicto de interés (Figura 2).

Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I para tratados con platinos

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	GLOBAL
Grossi 2017	-	+	+	-	+	+	X	-

Dominios:

- D1: sesgo por factores de confusión
- D2: sesgo por selección de los pacientes en el estudio
- D3: sesgo en la clasificación de las intervenciones
- D4: sesgo por desviación de las intervenciones planeadas
- D5: sesgo por datos perdidos
- D6: sesgo en la medición de los resultados
- D7: sesgo en la selección de los resultados registrados

- X Alto
- Moderado
- + Bajo

Principales resultados

Supervivencia global

1. Curva Kaplan-Meier:

- a. *Pacientes tratados con EGFR-TKI en monoterapia:* la mediana de supervivencia global fue mayor en los pacientes con VS-G frente a VS-P (entre 4,9 y 10,8 vs. 3,1 y 3,9 meses; $p < 0,001$)^{5,27}. Esto supuso una disminución del riesgo de morir entre un 40 % y un 64 %^{2,5,27}. En el trabajo de Lee *et al.*²⁷, en los pacientes tratados con placebo el resultado fue similar (4,6 vs. 2,9 meses) a lo encontrado en el grupo tratado con EGFR-TKI. Esto podría indicar que la prueba no predice el resultado del tratamiento, actuando como un factor pronóstico independientemente de si fueron tratados con o sin EGFR-TKI²⁷.
- b. *Pacientes tratados con quimioterapia basada en platinos:* la mediana de supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo VS-G (10,8 vs. 3,4 meses; HR = 0,26 [IC 95 %: 0,15 – 0,47])²⁸.

2. Análisis multivariante de Cox:

- a. *Pacientes tratados con EGFR-TKI en monoterapia:* el resultado de VeriStrat[®] fue, junto con el estado ECOG, el factor de riesgo con mayor fuerza de asociación con la supervivencia ajustando por el resto de características tumorales o de los pacientes. Los pacientes con VS-G tuvieron un 42 % menos de riesgo de morir (HR: 0,58; $p < 0,001$) que los VS-P²⁷. Cuando se analizó la supervivencia en los pacientes tratados con erlotinib versus placebo, la HR fue no significativa tanto en pacientes con VS-G (HR: 0,90; IC 95 %: 0,71 – 1,15) como en los VS-P (HR: 0,93; IC 95 %: 0,72 – 1,21)²⁷, reforzando su papel como factor pronóstico independiente del tratamiento recibido. En el estudio de Amann *et al.*⁵ (riesgo de sesgo moderado), sin embargo, el resultado de VeriStrat[®] no se asoció de forma independiente con una mayor supervivencia global (HR: 0,40; IC 95 % 0,18-1,08; $p = 0,07$)⁵. Este análisis se realizó con una muestra pequeña ($n = 27$), hecho que limitó el poder estadístico.

- b. *Pacientes tratados con quimioterapia basada en platinos*: el estado VeriStrat® fue un factor asociado de forma independiente (ajustado por las características clínicas y el régimen terapéutico) a la supervivencia, de forma que los pacientes VS-G tuvieron un 77 % menos de riesgo de morir (HR = 0,23; $p = 0,0001$) que los clasificados como VS-P. También se asociaron de forma independiente a la supervivencia la combinación de tratamiento y recibir o no pemetrexed de mantenimiento²⁸.

Supervivencia libre de progresión

1. Curva Kaplan-Meier:

- a. *Pacientes tratados con EGFR-TKI en monoterapia*: la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue mayor en los pacientes con VS-G (entre 2,9 y 3,7 vs. 1,9 y 2,2 meses; $p < 0,019$) comparado con los VS-P^{5,27}. Al igual que lo ocurrido en la supervivencia global, en los pacientes tratados sólo con terapia de soporte estándar no hubo diferencias con lo encontrado en el grupo de tratados con EGFR-TKI (2,8 vs. 2,2, respectivamente)²⁷.
- b. *Pacientes tratados con quimioterapia basada en platinos*: la mediana de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo VS-G (6,5 vs. 1,6 meses; HR = 0,36 [IC 95 %: 0,22 – 0,61])²⁸.

2. Análisis multivariante de Cox:

- a. *Pacientes tratados con EGFR-TKI en monoterapia*: en el estudio de Lee *et al.*²⁷ al igual que lo ocurrido con la supervivencia global, el estado VS-G fue un factor protector asociado independientemente con una mayor supervivencia libre de progresión, donde pacientes con VS-G tuvieron un 33 % menos de riesgo de progresión frente a los VS-P (HR: 0,67; $p < 0,001$)²⁷.
- b. *Pacientes tratados con quimioterapia basada en platinos*: los pacientes tuvieron menor riesgo de sufrir progresión de la enfermedad (HR = 0,32; $p = 0,002$) con respecto a los clasificados como VS-P. Otros factores asociados a la supervivencia de forma independiente fueron conocer la mutación KRAS, el tratamiento recibido y si tuvo pemetrexed de mantenimiento o no²⁸.

Tabla 4. Resultados de las curvas de supervivencia y análisis de Cox de los pacientes tratados con EGFR-TKI como primera línea de tratamiento de NSCLC

		Lee 2019 ²⁷ (n = 279)	Mok 2016 ² (n = 182)	Amann 2010 ⁵ (n = 88)
Supervivencia global				
Mediana en meses	VS-G	4,9 (3,9 – 6,6)	ND	10,8
	VS-P	3,1 (2,1 – 3,8)	ND	3,9
	Log-rank	ND	ND	$p < 0,001$
HR (IC95 %)	Univariante	0,60 (0,47 – 0,77) $p < 0,001$	0,43 (0,27 – 0,69)* $p < 0,0006$	0,36 (0,21 – 0,60) $p = 0,001$
	Multivariante	0,58 (0,48-0,70) $p < 0,001$	ND	0,44 (0,18 – 1,08) $p = 0,07$
Supervivencia libre de progresión				
Mediana en meses	VS-G	2,9	ND	3,7
	VS-P	2,2	ND	1,9
	Log-rank	ND	ND	$p = 0,019$
HR (IC95 %)	Univariante	0,70 (0,55-0,89) $p = 0,004$	0,64 (0,44 – 0,96)* $p < 0,0001$	0,51 (0,28 – 0,90) $p = 0,02$
	Multivariante	0,67 (0,56 – 0,81) $p < 0,001$	ND	ND

HR: hazard ratio; VS-G: VeriStrat "bueno"; VS-P: VeriStrat "pobre"; ND: datos no disponibles

* Resultado para pacientes tratados en monoterapia con gefitinib

Tabla 5. Factores relacionados con la supervivencia en el análisis multivariante de Cox

		Lee 2019 ²⁷ (n = 279)	Mok 2016 ²	Amann 2010 ⁵ (n = 27)
Supervivencia global		HR (IC95 %)	p	HR (IC95 %)
VeriStrat (VS-G vs. VS-P)		0,58 (0,48 – 0,70)	< 0,001	0,44 (0,18 – 1,08)
Sexo (mujer vs. hombre)		0,82 (0,68 – 0,98)	0,03	ND
ECOG	0-1	Ref	< 0,001	ND
	2	1,30 (1,01 – 1,67)		ND
	3	2,04 (1,53 – 2,72)		ND
Histología	Escamosos	ref	0,02	ND
	Adenocarcinoma	1,26 (1,26 – 1,55)		ND
	Otros	1,34 (1,07 – 1,69)		ND
EGFR (mutado vs. silvestre)		0,53 (0,33 – 0,83)	0,006	0,26 (0,06-1,16)
Estadio (IV vs. IIIB)		1,21 (1,00 – 1,46)	0,04	ND
Supervivencia libre de progresión				
VeriStrat (VS-G vs. VS-P)		0,67 (0,56 – 0,81)	< 0,001	ND
Sexo (mujer vs. hombre)		0,78 (0,65 – 0,94)	0,009	ND
ECOG	0-1	Ref	< 0,001	ND
	2	1,11 (0,87 – 1,43)		
	3	1,85 (1,39 – 2,47)		
Histología	Escamosos	ref	0,05	ND
	Adenocarcinoma	1,16 (0,95 – 1,43)		
	Otros	1,33 (1,06 – 1,68)		
Estadio (IV vs. IIIB)		1,23 (1,02 – 1,48)	0,03	ND

ECOG: estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group; HR: hazard ratio; ref: categoría de referencia; VS-G: VeriStrat "bueno"; VS-P: VeriStrat "pobre"

ND: datos no disponibles

Tabla 6. Resultados de las curvas de supervivencia y Hazard Ratio de los pacientes tratados con quimioterapia basada en platinos como primera línea de tratamiento de NSCLC

		Grossi 2017 ²⁸ (n = 76)
Supervivencia global		
Mediana en meses (IC95 %)	VS-G	10,8 (7,8 – 17,7)
	VS-P	3,4 (2,4 – 4,3)
	Log-rank	p < 0,001
HR (IC95 %)	Univariante	0,26 (0,15 – 0,47)
Supervivencia libre de progresión		
Mediana en meses	VS-G	6,5 (3,9 – 8,8)
	VS-P	1,6 (1,1 – 2,5)
	Log-rank	p < 0,001
HR (IC95 %)	Univariante	0,36 (0,22 – 0,61)

HR: hazard ratio; VS-G: VeriStrat "bueno"; VS-P: VeriStrat "pobre"

Tabla 7. Modelos del análisis multivariante de Cox para supervivencia global y supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados con quimioterapia basada en platinos como primera línea de tratamiento de NSCLC

	Grossi 2017 ²⁸ (n = 76)			
	Supervivencia global		Supervivencia libre de progresión	
	HR (IC 95 %)	p	HR (IC 95 %)	p
Modelo incluyendo características clínicas				
VeriStrat (VS-G vs. VS-P)	0,23 (0,12 – 0,44)	< 0,0001	0,32 (0,18 – 0,58)	0,0002
Sexo (hombre vs. mujer)	1,58 (0,84 – 2,98)	0,160	1,27 (0,72 – 2,24)	0,403
Fumar (alguna vez vs. nunca)	1,49 (0,58 – 3,81)	0,406	1,09 (0,46 – 2,60)	0,852
ECOG (≥ 1 vs. 0)	1,07 (0,54 – 2,12)	0,841	1,10 (0,62 – 2,01)	0,721
KRAS (mutado vs. silvestre o desconocido)	1,21 (0,62 – 2,34)	0,579	0,98 (0,54 – 1,80)	0,950
KRAS (conocido vs. desconocido)	2,87 (1,17 – 7,07)	0,022	3,13 (1,41 – 6,95)	0,005
Modelo incluyendo características clínicas y tratamiento				
VeriStrat (VS-G vs. VS-P)	0,23 (0,11 – 0,46)	< 0,0001	0,39 (0,22 – 0,71)	0,002
Sexo (hombre vs. mujer)	1,68 (0,87 – 3,23)	0,122	1,36 (0,77 – 2,39)	0,293
Tratamiento (cis/pem vs. carbo/pem)	1,86 (1,05 – 3,32)	0,034	1,87 (1,10 – 3,16)	0,020
Fumar (alguna vez vs. nunca)	2,73 (0,91 – 8,20)	0,073	1,43 (0,58 – 3,56)	0,439
ECOG (≥ 1 vs. 0)	1,00 (0,51 – 1,99)	0,998	1,12 (0,61 – 2,03)	0,720
KRAS (mutado vs. silvestre o desconocido)	1,26 (0,64 – 2,47)	0,503	1,11 (0,61 – 2,04)	0,731
KRAS (conocido vs. desconocido)	1,90 (0,78 – 4,61)	0,155	2,31 (1,06 – 5,07)	0,036
Mantenimiento con pem (si vs. no)	0,27 (0,14 – 0,52)	< 0,0001	0,35 (0,20 – 0,60)	0,0002

car: caboplatino; cis: cisplatino; ECOG: estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR: hazard ratio; KRAS: *kirsten rat sarcoma viral oncogene*; pem: pemetrexed; VS-G: VeriStrat "bueno"; VS-P: VeriStrat "pobre"

Evaluación económica

No se han recuperado estudios de evaluación económica de la prueba VeriStrat® como ayuda a la toma de decisiones sobre el tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC avanzado.

Impactos

Impacto en salud

- La medicina personalizada persigue guiar a los especialistas en la toma de la mejor decisión terapéutica para el paciente, minimizando los posibles efectos adversos al tratamiento y mejorando su calidad de vida.
- La elección de la estrategia terapéutica de primera línea en los pacientes con NSCLC continúa siendo un reto que condiciona que se estén investigando diferentes candidatos a biomarcadores que puedan relacionarse con la indicación de un determinado fármaco. Los retos que presenta la adopción de estos biomarcadores como herramienta de uso clínico son, entre otros, la insuficiente metodología para su reproducibilidad, escasos estudios de validación, heterogeneidad tumoral y diferencias en la expresión de biomarcadores entre el lugar primario y las metástasis, así como la insuficiencia de biomarcadores con una sola molécula que representen procesos biológicos complejos³⁰.
- Los resultados de la presente revisión mostraron entre un 40 % y un 64 % menos de riesgo de morir y entre 30 % y 51 % de sufrir progresión de la enfermedad entre los pacientes con tratamiento EGFR-TKI clasificados como VS-G. Este resultado fue sin ajustar por los posibles factores de confusión.
- De los 2 estudios que realizaron análisis multivariante para el desenlace mortalidad, uno mostró el resultado de VeriStrat® como factor de relacionado de forma independiente mientras que en el segundo, con mayor riesgo de sesgo, no resultó estadísticamente significativo.
- En la supervivencia libre de progresión, los resultados se basaron solo en un estudio, que mostró un 33 % menos de riesgo entre los pacientes con tratamiento EGFR-TKI con resultado VS-G.
- Resultó ser una variable asociada de forma independiente a la supervivencia global y a la supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con quimioterapia basada en platinos, aunque no pudo garantizarse un buen ajuste del modelo, necesario para que el modelo de regresión de Cox nos permita hacer predicciones de supervivencia ofreciendo curvas de supervivencia para cada individuo.

- La principal incertidumbre radicaría en si VeriStrat® es un factor pronóstico independiente del tratamiento recibido o si predice el relativo beneficio de un tratamiento sobre otro³⁰.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

Esta tecnología podría conseguir una reducción en la agresividad de los cuidados en estadios finales de la enfermedad, evitando así sobre-tratamientos inefectivos a favor de mejorar la calidad de vida⁷.

Impacto económico de la tecnología

- No se han recuperado estudios económicos para el uso de esta tecnología en el tratamiento de primera línea.
- Su coste de adquisición está entre 2.112 \$ y 3.260 \$, aunque su impacto económico no ha sido determinado.

Impacto en la organización

La selección de pacientes para indicar la quimioterapia podría reducir el número de pacientes que acuden al ámbito hospitalario para que se les administre el tratamiento, así como las consultas o ingresos por efectos adversos derivados de los mismos.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Se desconoce el grado de difusión de la tecnología en los países europeos.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

Se han recuperado 5 estudios en la base de datos clinicaltrial.gov que investigan la prueba VeriStrat® en el tratamiento del cáncer de pulmón.

Guías y directrices

- **NICE clinical guideline. Lung cancer: diagnosis and management (NG122)³¹. 2019:** Basado en la evidencia disponible, los autores establecen recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de pulmón, en el que no se hace mención a la prueba VeriStrat®.
- **National Comprehensive Cancer Network guidelines (2018)³²:** guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado o metastásico donde se establecen principios del análisis molecular y de biomarcadores aunque no se menciona la prueba VeriStrat®.
- **SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)¹⁴:** guía de práctica clínica que recoge recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento del NSCLC en estadios avanzados. No se menciona la prueba VeriStrat®.
- **ASCO. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline update³³:** recomendaciones sobre a qué pacientes con cáncer de pulmón avanzado se le deben realizar las pruebas para determinar biomarcadores que indiquen la probabilidad de respuesta al tratamiento con TKIs. No hay referencias sobre el uso de VeriStrat®.

Puntos clave

- VeriStrat® es una prueba sanguínea que trata de identificar qué pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado probablemente se beneficiarán de la quimioterapia doble con platino o los inhibidores tirosin-kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI). En este análisis se clasifica a los pacientes según un algoritmo diferenciado que distingue entre ‘bueno’ (VS-G) y ‘pobre’ (VS-P) respuesta al tratamiento.
- Los objetivos específicos de esta revisión se centraron en valorar la efectividad y seguridad de la prueba pronóstica VeriStrat® en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón NSCLC avanzado.
- Se buscó en las bases de datos referenciales MedLine, Embase y WOS, así como en el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library, la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías y EuroScan. También se revisó manualmente diversos sitios WEB relacionados con el tema.
- Se seleccionaron los estudios de pacientes con cáncer de pulmón NSCLC a los que se les realizase la prueba VeriStrat® para evaluar la seguridad y/o efectividad en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento de primera línea.
- Se recuperaron 10 estudios en pacientes tratados con EGFR-TKI y uno en la predicción de respuesta a quimioterapia basada en platinos. En el primer grupo se localizó una revisión sistemática que incluyó a 6 de los 9 estudios observacionales recuperados.
- Tanto la revisión sistemática como los estudios originales mostraron entre un 40 % y un 64 % menor riesgo de morir y entre 30 % y 51 % de progresión de la enfermedad en los pacientes con resultado VS-G. Sin embargo, los estudios originales tuvieron un elevado riesgo de sesgo.
- Su coste de adquisición está entre 2.112\$ y 3.260\$, aunque su impacto económico no ha sido determinado.

Bibliografía

1. Oviaño M, Rodríguez B, Caballero JD, Muñoz JL. Aplicaciones de la espectrometría de masas MALDI-TOF en Microbiología Clínica. 2019 [internet]. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2019 [acceso 03/02/2020]. URL:<https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia65.pdf>
2. Mok TSK, Geater SL, Su W-C, Tan E-H, Yang JCH, Chang G-C, et al. A randomized phase 2 study comparing the combination of ficlatuzumab and gefitinib with gefitinib alone in asian patients with advanced stage pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2016;11(10):1736-44.
3. Biodesix. VeriStrat® [sede Web]. Boulder (EE.UU.): Biodesix, Inc; 2019 [acceso 11/04/2019]. URL: <https://www.biodesix.com>
4. Akerley WL, Nelson RE, Cowie RH, Spinella DG, Hornberger J. The impact of a serum based proteomic mass spectrometry test on treatment recommendations in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(5):517-25.
5. Amann JM, Lee JW, Roder H, Brahmer J, Gonzalez A, Schiller JH, et al. Genetic and proteomic features associated with survival after treatment with erlotinib in first-line therapy of non-small cell lung cancer in Eastern Cooperative Oncology Group 3503. 2010;5(2):169-78.
6. Fírvida JL, Arias D, Fernández O. Cáncer de pulmón [internet]. Barcelona: Fisterra; 2017 [acceso 12/12/2019]. URL: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/cancer-pulmon/>
7. Akerley WL, Arnaud AM, Reddy B, Page RD. Impact of a multivariate serum-based proteomic test on physician treatment recommendations for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(6):1091-7.
8. Taus A, Vollmer I, Arriola E. Mutaciones de sensibilidad y resistencia del gen epidermal growth factor receptor (EGFR) en el cáncer de pulmón de célula no pequeña: una realidad clínica. *Archivos de Bronconeumología*. 2011;47:103-5.
9. Grigorieva J, Asmellash S, Oliveira C, Roder H, Net L, Roder J. Application of protein set enrichment analysis to correlation of protein functional sets with mass spectral features and multivariate proteomic tests. *Clinical Mass Spectrometry*. 2019. In press.

10. Sequist LV, Neal JW. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer [internet]. [s.l]: UpToDate; 2019 [acceso 10/01/2020]. URL: [https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=cancer %20pulmon %20pruebas %20geneticas&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=cancer%20pulmon%20pruebas%20geneticas&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
11. Instituto Valenciano de Microbiología (IVAMI). Pruebas genéticas-cáncer de pulmón (Lung cancer)-genes TP53, EGFR, KRAS y otros [internet]. Valencia: IVAMI; 2020 [acceso 03/02/2020]. URL: <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/2191-pruebas-geneticas-cancer-de-pulmon-lung-cancer-genes-egfr-y-kras>
12. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC). Mutación KRAS [sitio web]. Barcelona: SEQC; 2019 [acceso 03/02/2020]. URL: <https://labtestsonline.es/tests/mutacion-kras>.
13. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Trametinib-Dabrafenib(Mekinist®-Tafinlar®) en cáncer de pulmón no microcítico con mutación V600 de BRAF [internet]. Madrid: AEMPS; 2019 [acceso 23/01/2019]. URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-trametinib-dabrafenib-Mekinist.pdf?x17133>
14. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology*. 2019; 21:3–17.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). EGFR-TK mutation testing in adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [internet]. Londres: NICE; 2013 [acceso 14/01/2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg9/resources/egfrtk-mutation-testing-in-adults-with-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-29280700357>
16. Roche. Roche lanza la versión 2 de su prueba cobas de mutaciones EGFR, que puede usarse con muestras de plasma o de tejido tumoral. Comunicado de prensa [internet]. Basilea: Roche; 2015 [acceso 20/01/2020]. URL: <https://www.roche.com/dam/jcr:c63dd974-c0f6-46c2-a2b8-b61b0b16ac33/de/med-cor-2015-09-28-sp.pdf>
17. Wei F, Lin CC, Joon A, Troche G, Lira ME, Chia D, et al. Noninvasive Saliva-based EGFR Gene Mutation Detection in Patients with Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 15;190(10):1117-26.

18. GLOBOCAN 2018. Lung cancer. Cancer fact sheets 2018 [Base de datos en Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization; 2018. [acceso 14/01/2020]. URL: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
19. Midthun D. Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer [internet]. [s.l]: UpToDate; 2019 [acceso 10/01/2020]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer>
20. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico no escamoso en primera línea [internet]. Madrid: AEMPS; 2019 [acceso 23/01/2019]. URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-quimioterapia-CPNM.pdf?x57092>
21. Atagi S, Katakami N, Yoshioka H, Fukuoka M, Kudoh S, Ogiwara A, et al. Nested case control study of proteomic biomarkers for interstitial lung disease in Japanese patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib: a multicenter phase IV study (JO21661). *Clin Lung Cancer*. 2013;14(4):407-17.
22. Agencia Europea del Medicamentos (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Tarceva [internet]. Amsterdam: EMA; 2019 [acceso 04/02/2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_es.pdf
23. Agencia Europea del Medicamentos (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Giotrif [internet]. Amsterdam: EMA; 2019 [acceso 04/02/2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_es.pdf
24. Efimova O, Berse B, Denhalter DW, DuVall SL, Filipski KK, Icardi M, et al. Clinical decisions surrounding genomic and proteomic testing among United States veterans treated for lung cancer within the Veterans Health Administration. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017;17(1):71.
25. Hornberger J, Hirsch FR, Li QY, Page RD. Outcome and economic implications of proteomic test-guided second- or third-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Extended analysis of the PROSE trial. *Lung Cancer*. 2015;88(2):223-30.

26. Sun W, Hu G, Long G, Wang J, Liu D, Hu G. Predictive value of a serum-based proteomic test in non-small-cell lung cancer patients treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(10):2033-9.
27. Lee SM, Upadhyay S, Lewanski C, Falk S, Skailes G, Woll PJ, et al. The clinical role of VeriStrat testing in patients with advanced non-small cell lung cancer considered unfit for first-line platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2019;120:86-96.
28. Grossi F, Rijavec E, Genova C, Barletta G, Biello F, Maggioni C, et al. Serum proteomic test in advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated in first line with standard chemotherapy. *Br J Cancer.* 2017;116(1):36-43.
29. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(6):501-507.
30. Grossi F, Genova C, Rijavec E, Barletta G, Biello F, Dal Bello MG, et al. Prognostic role of the VeriStrat test in first line patients with non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer.* 2018;117:64-9.
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management [internet]. Londres: NICE; 2019 [acceso 14/01/2020]. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng122
32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer [Internet]. Plymouth Meeting (EE.UU); 2017 [acceso 11-12-2019]. URL: <https://www.nccn.org>
33. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(9):911-19.

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica

Pregunta de investigación	¿Es segura y/o efectiva la prueba pronóstica VeriStrat® en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado?
Objetivos específicos	Se centraron en valorar la seguridad y/o la efectividad -en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento- de la prueba pronóstica VeriStrat® en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado
Tipo de estudio	Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA ^a
Búsqueda bibliográfica	Fecha de búsqueda: hasta noviembre de 2019 Bases de datos referenciales: MedLine (OVID), EMBASE, WOS y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library Otras fuentes: <i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> , <i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)</i> , Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS ^b , Organización Mundial de la Salud (OMS), los <i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i> , <i>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> , <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> , así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados. Bases de datos de estudios en marcha: ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrials.gov/)
Criterio de inclusión	Población: pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado Intervención: prueba proteómica VeriStrat® para primera línea de tratamiento Resultados: seguridad, efectividad en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento
Criterio de exclusión	Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas Resúmenes de congresos Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro Estudios de descripción ≤ 10 pacientes Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes
Extracción de los datos	La selección de los artículos y la extracción de los datos se realizó por un investigador experimentado. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad y efectividad
Síntesis de la evidencia	La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa
Evaluación del riesgo de la calidad	Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane ^c . La evaluación del riesgo de sesgo la realizó un investigador experimentado

^a Ba Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507-11

^b <http://www.redets.mssi.gob.es/>

^c Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [acceso enero 2018]. URL: www.cochrane-handbook.org

Anexo 2. Estrategias de búsqueda

Medline Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to september 23, 2019>

- #1 *Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/
- #2 (advanced and non* small cell lung).mp. and (cancer or carcinom* or neoplasm* or tumo?r*).ti,ab.
- #3 #1 or #2
- #4 exp Proteomics/
- #5 Veristrat.ab,ti.
- #6 4 or 5
- #7 3 and 6
- #8 limit 7 to (humans and (clinical trial, all or meta analysis or randomized controlled trial or "systematic review"))

EMBASE

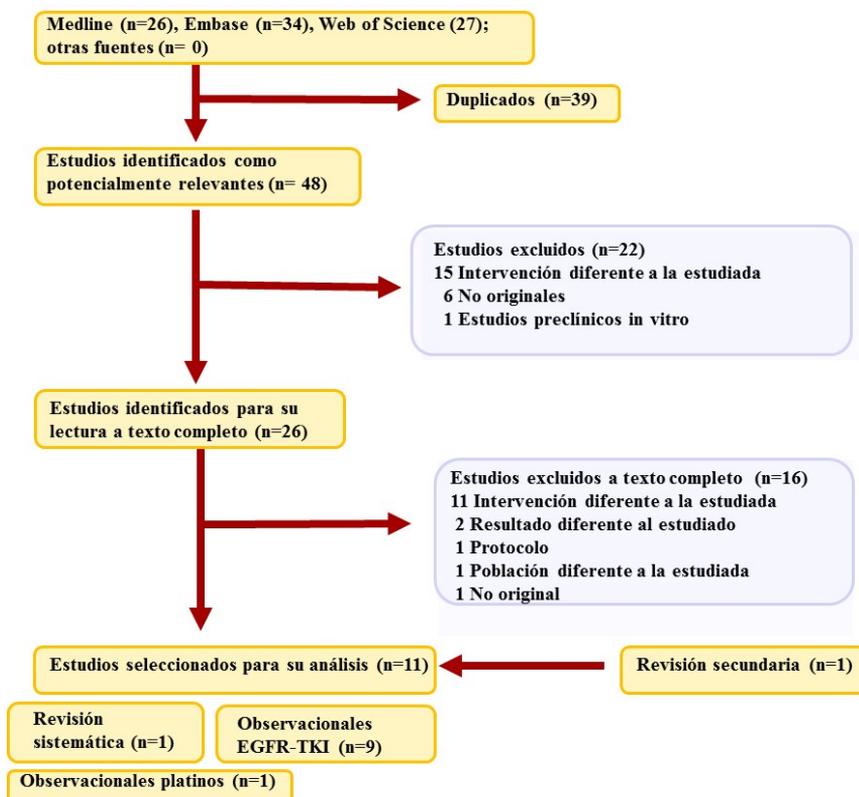
- #1 'non small cell lung cancer'/exp
- #2 advanced:ti,ab
- #3 'non* small cell lung':ti,ab AND (cancer*:ti,ab OR carcinom*:ti,ab OR neoplasm*:ti,ab OR tumor*:ti,ab)
- #4 #2 AND #3
- #5 #1 OR #4
- #6 veristrat:ti,ab
- #7 #5 AND #6
- #8 #7 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'human'/de OR 'meta analysis'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de)
- #9 #7 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'human'/de OR 'meta analysis'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de) AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it)
- #10 #8 NOT #9

WOS

- #1 TS=(non small cell lung)

- #2 TS=(cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor*)
- #3 #2 AND #1
- #4 TS=veristrat
- #5 #4 AND #3
- #6 #4 AND #3 Refinado por: [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS:
(EDITORIAL MATERIAL OR PROCEEDINGS PAPER OR
MEETING ABSTRACT OR CORRECTION)

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Evaluación de la calidad

Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas	
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	
Sí	
Opcional	
<input checked="" type="checkbox"/> Población	<input checked="" type="checkbox"/> Ventana temporal de seguimiento
<input checked="" type="checkbox"/> Intervención	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Comparación	
<input checked="" type="checkbox"/> Resultados	
2. ¿La revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	
Sí parcial	
Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluya TODO lo siguiente:	
<input checked="" type="checkbox"/> Pregunta (s) de la revisión	<input checked="" type="checkbox"/> Un meta-análisis/plan de síntesis, si aplicara, y
<input checked="" type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda	<input checked="" type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad
<input checked="" type="checkbox"/> Criterios de inclusión/exclusión	<input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del protocolo
<input type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo	
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	
Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:	
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo ECA, o	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo estudios no aleatorizados de intervención, o	<input checked="" type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos	

Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas. Continuación	
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	
<input checked="" type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)	<input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos
<input checked="" type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos/estudios
<input checked="" type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	<input type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio
	<input type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese
	<input type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	
Para sí, UNA de las siguientes:	
<input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80 %), siendo el resto seleccionado por un solo revisor	<input type="checkbox"/> No
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	
Para sí, UNA de las siguientes:	
<input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80 %), siendo el resto extraído por un solo revisor	<input type="checkbox"/> No
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	
Para sí, (TODO lo siguiente):	
<input checked="" type="checkbox"/> Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	<input checked="" type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante
	<input type="checkbox"/> Sí parcial
	<input type="checkbox"/> No

Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas. Continuación	
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	
Para sí, (TODO lo siguiente):	
<input checked="" type="checkbox"/> Poblaciones	<input type="checkbox"/> Población en detalle
<input checked="" type="checkbox"/> Intervenciones	<input type="checkbox"/> Ámbito del estudio
<input type="checkbox"/> Comparadores	<input type="checkbox"/> Marco temporal para el seguimiento
<input checked="" type="checkbox"/> Resultados	<input type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)
<input type="checkbox"/> Diseños de investigación	
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	
Para sí parcial debe haber valorado:	
<input type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	<input type="checkbox"/> Sí parcial
	<input type="checkbox"/> No
	<input checked="" type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)	
Para sí parcial debe haber valorado:	
<input type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Sesgo de selección	<input type="checkbox"/> Sí parcial
	<input checked="" type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	
Para sí:	
<input type="checkbox"/> Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión	<input type="checkbox"/> Sí
Nota: Informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue recogido por los autores del estudio, también califica	<input checked="" type="checkbox"/> No

Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas. Continuación	
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	
Para sí:	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e	<input type="checkbox"/> No meta-análisis
<input type="checkbox"/> Investigaron las causas de la heterogeneidad	
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)	
Para sí:	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input checked="" type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y	<input type="checkbox"/> No meta-análisis
<input type="checkbox"/> Combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y	
<input type="checkbox"/> Recogieron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión	
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	
Para sí:	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto	<input checked="" type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-análisis
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	
Para sí:	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados	<input checked="" type="checkbox"/> No

Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas. Continuación	
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	
Para sí:	
<input checked="" type="checkbox"/> No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión	<input type="checkbox"/> No
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	
Para sí:	
<input checked="" type="checkbox"/> Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-análisis
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	
Para sí:	
<input checked="" type="checkbox"/> Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses	<input type="checkbox"/> No

Evaluación del riesgo de sesgo de estudios de cohortes según la herramienta ROBINS-I		Lee 2019		Mok 2016		Amann 2010	
		Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo
Previo a la intervención	1. Sesgo por factores de confusión	- Se realizó análisis multivariante para ambos resultados ajustando por el resto de variables tumorales y del paciente - Estado EGFR conocido sólo en 58 % de los pacientes		- No información de las características entre los grupos VS-P y VS-G - No se realizó un análisis multivariante. Sólo se evaluó la interacción entre estado VeriStrat [®] y tratamiento - Estado EGFR conocido en 68 % de los pacientes		- Se realizó análisis multivariante bien descrito sólo para supervivencia global, ajustando por el resto de variables tumorales y del paciente - Estado EGFR conocido sólo en 40 % de los pacientes	
	2. Sesgo por selección de los pacientes en el estudio	- Precedentes del estudio TOPICAL - 88 % ECOG ≥ 2 y comorbilidades		- ECOG 0-2 - No comorbilidades - No fumador o exfumador		- ECOG 0-2 - No comorbilidades - 6 % quimioterapia previa	
En el momento de la intervención	3. Sesgo en la clasificación de las intervenciones	- Muestra de sangre se obtuvo antes del inicio del tratamiento - Describe el procedimiento - Personal cegado a las características del paciente/tumor y resultados		- Muestra de sangre se obtuvo antes del inicio del tratamiento - Describe procedimiento - Cegado a datos clínicos		- Muestra de sangre se obtuvo antes del inicio del tratamiento - Describe procedimiento - No describe cegamiento	
	4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas	- Actuación clínica protocolizada - Erlotinib 150mg/día o placebo [†] - Tratamiento soporte a todos		- 19/94 pacientes cambian de tratamiento durante el estudio		- Todos los pacientes con erlotinib 150mg/día	
Posterior a la intervención	5. Sesgo por datos perdidos	- 1,5 % de los pacientes con resultado indeterminado. - Análisis por intención de tratar		- 3,2 % muestras no disponibles o resultado indeterminado - Análisis por protocolo (182/188)		- 13,7 % de pacientes con resultado perdido - Análisis por protocolo (68/102)	

Evaluación del riesgo de sesgo de estudios de cohortes según la herramienta ROBINS-I. Continuación				Amann 2010		
		Mok 2016		Amann 2010		
		Lee 2019				
		Riesgo de sesgo		Riesgo de sesgo		
		Descripción		Descripción		
Posterior a la intervención	6. Sesgo en la medición de los resultados	- Supervivencia: resultado objetivo - Progresión: según criterios RECIST - No describe cegamiento	- Supervivencia: resultado objetivo - Progresión: según criterios RECIST - Veristat® realizado de forma retrospectiva	- Supervivencia: resultado objetivo - Progresión: según criterios RECIST - No describe cegamiento	- Supervivencia: resultado objetivo - Progresión: según criterios RECIST - No describe cegamiento	-
	7. Sesgo en la selección de los resultados registrados	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito	+
Otros	Financiado por la industria	Declara no financiación	Declara no financiación	Declara no financiación	Sí	+

* riesgo de sesgo para el resultado supervivencia libre de enfermedad
+ grupos establecidos por aleatorización

Riesgo de sesgo:
- **Bajo** (si todos los dominios bajo); es comparable a un ECA bien planeado y conducido en cuanto a este desenlace
- **Moderado** (si al menos en un dominio el riesgo es moderado); aunque el estudio proporciona evidencia sólida (para ser un estudio observacional), no puede ser considerado similar a un ECA adecuadamente conducido
- **Serio/crítico** (si al menos en un dominio el riesgo es serio); el estudio tiene problemas importantes

