

Perfil epigenético para predecir la respuesta a inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico

Epigenetic prediction of response to immunotherapy in patients with non-small-cell lung cancer

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2020
MINISTERIO DE SANIDAD



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD



ISCIII
Instituto
de Salud
Carlos III

Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

Perfil epigenético para predecir la respuesta a inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico

Epigenetic prediction of response to immunotherapy in patients with non-small-cell lung cancer

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2020
MINISTERIO DE SANIDAD



GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD



ISCIII Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud Carlos III

Perfil epigenético para predecir la respuesta a inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. A.I. Hijas Gómez; M.M. Polo de Santos; M. Carmona Rodríguez; S. Luengo Matos. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia e Innovación. 2020

1 archivo pdf;- (Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave: Epigenómica; Epigénesis Genética; Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas; Inmunoterapia; Tecnología Biomédica.

Autoras:

Ana Isabel Hijas Gómez

Mar Polo de Santos

Monserrat Carmona Rodríguez

Setefilla Luengo Matos

Financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, 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 15 de noviembre de 2018, conforme al Acuerdo de Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018.

Para citar este informe:

HIJAS GÓMEZ A.I., POLO DE SANTOS M.M., CARMONA RODRIGUEZ M., LUENGO MATOS S. «Perfil epigenético para predecir la respuesta a inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico ». Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. 2020. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Fecha de edición:

Edita: Ministerio de Sanidad

Ministerio de Ciencia e Innovación Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Contacto: mpolo@isciii.es

ISCIII

NIPO pdf: 834200193

NIPO epub: 834200206

Ministerio de Sanidad

NIPO pdf: 133200180

NIPO epub: 133200708

Maquetación: Estugraf Impresores, S.L.

Perfil epigenético para predecir la respuesta a inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico

Epigenetic prediction of response to immunotherapy in patients with non-small-cell lung cancer

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2020
MINISTERIO DE SANIDAD



GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD



ISCIII Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud Carlos III

Índice

LISTADO DE ABREVIATURAS	7
DATOS GENERALES	9
Nombre de la Tecnología	9
Compañía comercial o elaboradora del producto	9
Breve descripción de la Tecnología	9
Población diana	10
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	10
Área de especialización/abordaje	13
Dirección web de los documentos publicados	13
DESARROLLO Y USO DE LA TECNOLOGÍA	15
Grado de desarrollo de la tecnología	15
Tipo y uso de Tecnología	15
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	15
Relación con tecnologías previas	15
Tecnología alternativa en uso actual	15
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	16
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	16
IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA O LA POBLACIÓN A LA QUE APLICA	17
Incidencia	17
Prevalencia	17
Carga de la Enfermedad	17
REQUERIMIENTOS PARA USAR LA TECNOLOGÍA	19
Requerimientos de infraestructura y formación	19
Coste y precio unitario	19
RIESGOS Y SEGURIDAD	21
EFICACIA/EFFECTIVIDAD	23
EVALUACIÓN ECONÓMICA	27
IMPACTOS	29
Impacto en salud	29
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	29
Impacto económico de la tecnología	29

DIFUSIÓN E INTRODUCCIÓN ESPERADAS DE LA TECNOLOGÍA	31
RECOMENDACIONES E INVESTIGACIÓN EN CURSO	33
Guías y directrices	33
Investigación en curso	33
PUNTOS CLAVE	35
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXO. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	39
Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas	39
Bases de datos generales	39
Bases de datos de ensayos clínicos	40

Listado de abreviaturas

Anti-PD-1	anticuerpos monoclonales frente al receptor programme death-1
CPNM	carcinoma de pulmón no microcítico
EGFR	gen del factor de crecimiento epidérmico
ALK	gen de la quinasa del linfoma anaplásico
FFPE	tejido fijado en formaldehído y embebido en parafina
FOXP1	del inglés <i>forkhead box P1</i>
IACR	agencia internacional para la investigación en cáncer
IASLC	asociación internacional para el estudio del cáncer de pulmón
ICTRP	plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos
IDIBELL	instituto de investigación biomédica de Bellvitge
INE	instituto nacional de estadística
ITK	inhibidores de tirosina quinasa
NAB	carga de neoantígenos
NCCN	red nacional de centros integrales de tratamiento para el cáncer
PD-L1	ligando del receptor programme death-1
QT	quimioterapia
REDECAN	red española de registros de cáncer
RT	radioterapia
TCGA	atlas del genoma del cáncer
TMB	carga mutacional tumoral

Datos Generales

Nombre de la Tecnología

Perfil epigenético EPIMMUNE para la detección de un patrón de alteraciones epigenéticas que permita predecir la respuesta a inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Compañía comercial o elaboradora del producto

Actualmente no tiene desarrollo comercial, se encuentra en fase de investigación. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, España.

Breve descripción de la Tecnología

La tecnología consiste en la detección de un patrón de alteraciones epigenéticas basado en la metilación del ADN que permite predecir si un tumor responderá a inmunoterapia con anticuerpos monoclonales frente al receptor *programme death-1* [anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab)] en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadio IV [1]. A este perfil epigenético concreto se le ha denominado EPIMMUNE.

Los mecanismos moleculares que sustentan los cambios epigenéticos se dividen en:

1. metilación del ADN;
2. modificaciones de las histonas;
3. ARN no codificante.

La metilación del ADN es una de las condiciones principales relacionadas con el origen de muchos cánceres. La alteración consiste en la incorporación de un grupo metilo a la citosina que precede a guanina en el llamado dinucleótido CpG (pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos) que aparecen en gran concentración en determinadas regiones del genoma, denominadas “islas CpG”, más frecuentes en la región central del promotor y el sitio de inicio de la transcripción del ADN. En condiciones normales, las islas CpG se encuentran no metiladas, permitiendo la expresión normal de los genes. La metilación de las islas CpG ocasiona la inactivación de los genes, en el caso de genes supresores de tumores implicados en la apoptosis, adherencia celular, reparación del ADN y control

del ciclo celular, da como resultado su silenciamiento, lo que favorece la carcinogénesis [2].

El perfil epigenético EPIMMUNE se fundamenta en la detección de alteraciones en los patrones de metilación del ADN en las islas CpG mediante la secuenciación del genoma completo, en concreto de su parte codificante, el exoma, permitiendo la identificación de aquellos patrones de metilación que se asocian a una mayor respuesta al tratamiento con anti-PD-1. Estos patrones de metilación identificados de forma concreta han pasado a constituir el denominado perfil epigenético EPIMMUNE, definiendo un biomarcador que al presentarse en muestras clínicas de pacientes con CPNM posibilita identificar a aquellos sujetos con más probabilidad de respuesta al tratamiento de inmunoterapia anti-PD-1 [1].

En total, el perfil epigenético EPIMMUNE consiste en una selección de 301 islas CpGs con alteraciones de los patrones de metilación de manera que la “positividad” del perfil se asocia con una mejor respuesta a anti-PD-1, constituyendo una firma concreta o biomarcador que permite seleccionar a los pacientes que deberían recibir inmunoterapia.

Dentro de este perfil EPIMMUNE, un 63% de las islas GpC identificadas están asociadas a genes concretos, habiéndose identificado que el estado de metilación del gen *forkhead box P1* (FOXP1) es el que mejor permite diferenciar aquellos sujetos que responderán a la inmunoterapia de los que no. En su forma no metilada, el gen FOXP1 se asocia significativamente con una mayor supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con inmunoterapia, por lo que el patrón de metilación de este gen en concreto podría servir como un marcador pronóstico de respuesta a anti-PD-1 independiente [1].

Tanto la identificación del perfil epigenético EPIMMUNE en general, como el estado de metilación del FOXP1 en concreto, funcionan como biomarcadores para seleccionar aquellos sujetos que más se podrían beneficiar del tratamiento con inmunoterapia anti-PD-1.

Población diana

Pacientes adultos con CPNM en estadio IV candidatos a recibir tratamiento de inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-PD-1.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

El CPNM corresponde al subtipo histológico más frecuente de cáncer de pulmón (80% de los casos), entre los que se encuentran el adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células grandes. La

estadificación del mismo se realiza mediante la clasificación TNM de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (del inglés *International Association for the Study of Lung Cancer*, IASLC), que permite por un lado, establecer un valor pronóstico fiable, y por otro, ayudar a la planificación del tratamiento [3]. El componente T corresponde a las características del tumor primario, incluyendo tamaño tumoral, presencia de nódulos acompañantes y diseminación pleural y de estructura anexas; el componente N estadifica la afectación de los ganglios linfáticos regionales; mientras que el componente M hace referencia a las metástasis a distancia [3].

El estadio IV (T1-4;N0-3;M1a,b) supone la presencia de un tumor primario de cualquier tamaño (incluyendo extensión a pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura visceral y mediastínica, pericardio parietal, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina, o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, ya sea en su mismo lóbulo o en un lóbulo diferente del pulmón homolateral), cualquier afectación de los ganglios linfáticos regionales, y la presencia de metástasis a distancia, ya sea por la presencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral, tumor con nódulos pleurales, derrame pleural (o pericárdico) maligno o metástasis en otros órganos. Hasta un tercio de los pacientes se encuentran en estadio IV al diagnóstico [3].

Actualmente el manejo terapéutico de los pacientes con CPNM es multimodal, siendo el tratamiento de elección la cirugía, si bien únicamente el 25% de los pacientes son candidatos a ser intervenidos. Por otro lado, la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) son parte esencial de este tratamiento multimodal tanto de inducción, adyuvante o postoperatoria, dependiendo del estadio patológico del cáncer.

En el caso del CPNM en estadio IV, el tratamiento se basa en la poliquimioterapia, las terapias dirigidas, y muy excepcionalmente, cirugía y/o RT para casos seleccionados. Para los pacientes con buen estado general, el tratamiento con QT de primera línea consiste en el empleo de una combinación de 2 fármacos basados en el platino, uno de ellos cisplatino o carboplatino, en combinación con un fármaco de tercera generación (docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed o vinorelbina) en no más de 4-6 ciclos. Recientemente, se ha incorporado el tratamiento de mantenimiento en monoterapia, hasta la presencia de progresión o toxicidad, con uno de los fármacos administrados en primera línea (mantenimiento de continuación), o con un fármaco no utilizado previamente. En el caso de pacientes con mal estado general o comorbilidad, la evidencia sobre el uso de QT de primera línea en monoterapia no es concluyente [3]. El tratamiento de QT de segunda línea se recomienda en pacientes con CPNM avanzado mediante monoterapia con fármacos basados en platino (docetaxel, pemetrexed o erlotinib),

continuando el tratamiento hasta progresión, siempre que la tolerancia sea buena.

El conocimiento de alteraciones genéticas relacionadas con vías moleculares reguladas de forma aberrante, ha facilitado la aparición de nuevas terapias dirigidas a aquellos pacientes que presentan dichas alteraciones como alternativa a la QT convencional. Ante la presencia de alteraciones moleculares susceptibles de una terapia dirigida, ya sea por mutaciones del gen del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y/o translocaciones del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), se recomienda el empleo de fármacos con actividad inhibitoria de la tirosina quinasa de EGFR (ITK-EGFR) (gefitinib, erlotinib o afatinib), o inhibidores de ALK (crizotinib y ceritinib), respectivamente [3].

Otras formas de terapia dirigida se basan en la comprensión de las relaciones entre el sistema inmune y las células tumorales, dando lugar a tratamientos basados en inmunoterapia.

La respuesta inmune frente al cáncer está mediada por la presentación de antígenos por las células dendríticas y otras señales estimuladoras necesarias para la activación de las células T citotóxicas [4]. El tumor puede bloquear esta respuesta inmune activando puntos de control inhibitorios (*immune check points inhibitors*) entre los que se encuentran el receptor PD-1 y su ligando PD-L1. PD-1 es un receptor que se expresa en las células B y T activadas, su unión al ligando PD-L1 de la célula tumoral ocasiona la inhibición de la célula T. Por tanto, la activación del PD-1 mediante la unión del receptor PD-1 con su ligando PD-L1 permite a las células cancerígenas evadir el control del sistema inmune y favorecer la progresión del tumor. El bloqueo de estos receptores mediante anticuerpos monoclonales en la inmunoterapia permite neutralizar la inhibición de la respuesta inmune por parte de la célula tumoral, activando la acción cito-destructora de los linfocitos [4, 5].

Los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 empleados en el tratamiento del CPNM (nivolumab y pembrolizumab) tienen una acción “desinhibitoria” de la respuesta inmune al bloquear el receptor PD-1. A este respecto, se ha comprobado que la respuesta frente al tumor con inmunoterapia anti-PD-1 es en torno al 20% en los pacientes no seleccionados, pudiendo ascender al 23%-83% en aquellos que expresan el ligando PD-L1 [5]. Por ello, la Red Nacional de Centros Integrales de Tratamiento para el Cáncer (del inglés *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ha pasado a recomendar el uso de anti-PD-1 como 2º línea de tratamiento en pacientes con CPNM que han fracasado o presentan recidiva tras una 1º línea de QT estándar basada en platino, y como primera línea de tratamiento en aquellos sujetos con CPNM que expresen PD-L1 en más del 50% de las células tumorales [4, 6].

Área de especialización/abordaje

Áreas de atención especializada en oncología médica.

Dirección web de los documentos publicados

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213260018302844>

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

El perfil epigenético EPIMMUNE, para la detección de un patrón concreto de metilación del ADN que permita predecir la respuesta al tratamiento con inmunoterapia anti-PD-1 en el CPNM, se encuentra en fase experimental –pilotaje o fase II con un uso limitado a centros de investigación.

Tipo y uso de Tecnología

Se trata de una tecnología diagnóstica que podría servir como biomarcador para identificar aquellos sujetos que más se podrían beneficiar del tratamiento con inmunoterapia anti-PD-1.

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

Atención especializada en oncología médica, hospital general (unidades de investigación genómica/ genética clínica)

Relación con tecnologías previas

La tecnología podría ser complementaria o aditiva a la hora de planificar el tratamiento de los pacientes con CPNM, identificando aquellos sujetos que deben recibir inmunoterapia anti-PD-1.

Tecnología alternativa en uso actual

Actualmente no hay una tecnología establecida que permita predecir aquellos sujetos con mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con inmunoterapia con anti-PD-1 [5]. Debido a los eventos adversos asociados a la administración de la misma y el elevado coste, se está investigando la presencia de marcadores clínicos o biológicos que permitan determinar que sujetos deben o no recibir esta terapia. Hasta ahora se ha establecido que la presencia del ligando PD-L1 puede ser un factor predictor de respuesta al tratamiento con inmunoterapia anti-PD-1 y anti-PD-L1, siendo el biomar-

cador predictivo más estudiado, aunque los resultados no son concluyentes [7, 8].

Otros posibles marcadores, como la carga mutacional tumoral (del inglés *tumor mutation burden*, TMB) (cuanto mayor sea el número de mutaciones más probable es que sea reconocido por el sistema inmune), la carga de neoantígenos (del inglés *neoantigen burden*, NAB) o factores de riesgo clínico, como el consumo de tabaco, requieren de estudios adicionales para poder validar su papel como factores predictores [4, 5, 9].

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

Este nuevo biomarcador debería poder identificar de forma más precisa aquellos sujetos con mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con inmunoterapia anti-PD-1, permitiendo una atención dirigida y personalizada del paciente.

Aunque todavía no está claro el papel de otros biomarcadores genómicos como la presencia del ligando PD-L1, la TMB o la NAB, la combinación del perfil epigenético EPIMMUNE con otro de estos biomarcadores podría mejorar la capacidad de predicción de respuesta al tratamiento.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Sin licencia.

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

Incidencia

De acuerdo a los datos de GLOBOCAN 2018 de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IACR), la incidencia estimada de cáncer de pulmón en España para el año 2018 fue de 27.351 nuevos casos (10,1% de todos los tumores), significando la tercera causa de cáncer en ambos sexos, representando el 13,1% de los tumores en varones (20.437 casos) y el 6% de los tumores en mujeres (6.914 casos) [10].

Más recientemente, la incidencia de cáncer de pulmón para el año 2019 en España, de acuerdo a las estimaciones de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), es de 29.503 nuevos casos, lo que supone una tasa de incidencia ajustada a la nueva población Europea de 65,1 casos/100.000 personas-año. Suponiendo la tercera causa de cáncer tanto en hombres, con una incidencia de 22.083 casos nuevos (tasa de incidencia ajustada de 101,6 casos/100.000 personas-año), como en mujeres, con una incidencia de 7.420 casos nuevos (28,6 casos/100.000 personas-año) [11].

Prevalencia

Los datos provenientes de GLOBOCAN, extrapolados a la población española para el 2018, estiman una prevalencia de cáncer de pulmón a 5 años, en población general y ambos sexos, de 28.833 casos (3,7%), 20472 casos en hombres (4,9%) y 8361 casos en mujeres (2,3%) [10].

Carga de la Enfermedad

De acuerdo a los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), 22.155 personas fallecieron por cáncer de pulmón en 2016 (19,6% de todas las muertes por cáncer), 17.598 varones (25,6% de todas las muertes por cáncer en varones) y 4.577 mujeres (10,3% de todas las muertes por cáncer en mujeres) [12]. El CPNM representa el 80% de los casos de cáncer de pulmón, con una tasa de supervivencia inferior al 15% en 5 años [3].

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimientos de infraestructura y formación

Es necesario contar con un equipo técnico con formación en biología molecular, en concreto en técnicas de secuenciación del ADN de nueva generación (secuenciación masiva), y en el uso de las plataformas necesarias para este fin.

A nivel organizativo, son necesarios todos los elementos para realizar el procedimiento, tanto para la preparación de muestras como para el análisis de la metilación del ADN. Además del proceso de secuenciación, hay que tener en cuenta el equipamiento y su mantenimiento, el personal técnico para la preparación de muestras e interpretación de datos, así como el almacenamiento de los datos generados.

Las plataformas empleadas en el proceso de obtención y detección del perfil EPIMMUNE, descritas en el único estudio publicado encontrado, incluyeron el instrumento de secuenciación Illumina HiSeq 2000 (Illumina; San diego, EEUU) y la plataforma para evaluación de la metilación del ADN basada en arrays Infinium MethylationEPIC BeadChip (Illumina; San diego, EEUU) [1].

Coste y precio unitario

No se ha encontrado información sobre el coste y precio unitario de la tecnología. Habría que tener en cuenta el coste y precio unitario de las plataformas empleadas:

- Illumina HiSeq 2000 (Illumina; San diego, EEUU).
- Infinium MethylationEPIC BeadChip (Illumina; San diego, EEUU).

Igualmente, habría que tener en cuenta el precio de los consumibles de secuenciación, hibridación, etc.

De acuerdo al contrato de adquisición por parte de la Generalitat de Cataluña para el IDIBELL, responsable del proyecto de desarrollo del perfil epigenético EPIMMUNE, el coste para el suministro de 6 unidades de Infinium Methylation Epic, así como la disponibilidad de un instrumento de secuenciación Illumina HiSeq 2000, fue de 176.377,34 € (con 21% de IVA) (disponible en: https://contractaciopublica.gencat.cat/ecofin_pscp/AppJava/awardnotice.pscp?reqCode=viewPcan&idDoc=33615393&lawType=3).

Riesgos y seguridad

Se ha realizado una evaluación temprana con búsqueda en Pubmed, Embase y WOS para literatura primaria; en Tripdatabase para la lectura secundaria, además de la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP), ClinicalTrials.org y el registro central de la Colaboración Cochrane para evaluar la validez y utilidad clínica de la detección de perfiles epigenéticos en la predicción de respuesta a tratamiento con inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón, recogiendo la evidencia científica publicada hasta agosto de 2019. En el Anexo se recoge la estrategia de búsqueda efectuada.

Se encontró un estudio retrospectivo en el que se realizó la detección del perfil epigenético EPIMMUNE [1]. Dado que es un estudio dirigido a la identificación del perfil epigenético concreto EPIMMUNE no se evaluó la aparición de eventos adversos. No obstante, sería necesario evaluar la aparición de efectos secundarios que pudieran asociarse a los cambios en las decisiones terapéuticas ocasionadas por la utilización del perfil EPIMMUNE para la selección de los pacientes que deben recibir inmunoterapia o no.

Eficacia/Efectividad

El estudio encontrado correspondía a un estudio retrospectivo multicéntrico en 15 centros de 3 países europeos (Francia, España e Italia) [1]. Se incluyeron 142 sujetos adultos en estadio IV de CPNM de los que se hubiese obtenido una muestra tumoral antes de recibir cualquier tratamiento para su enfermedad y que posteriormente hubiesen sido tratados con anticuerpos monoclonales anti-PD-1: 34 sujetos en la cohorte para la obtención del perfil epigenético EPIMMUNE, 47 para la cohorte de verificación del perfil EPIMMUNE y 61 para la validación de un marcador individual de metilación del ADN a partir del perfil EPIMMUNE.

En total se evaluaron 142 muestras, realizándose el estudio en cinco fases:

1. En una primera fase, se obtuvo un patrón de metilación del ADN específico, a partir de muestras tumorales únicas de 34 sujetos, al que se denominó perfil epigenético EPIMMUNE. Las islas CpG del genoma se evaluaron mediante secuenciación completa del exoma, seleccionándose aquellas islas CpG cuyos niveles de metilación se correlacionaban con una respuesta clínica a tratamiento con anti-PD-1 (no progresión o muerte en los primeros 6 meses tras tratamiento con anti-PD-1). Esto permitió la identificación de 301 islas CpG con un patrón de metilación característico que se correlacionaba positivamente con una respuesta a anti-PD-1 y que pasaron a constituir el perfil epigenético EPIMMUNE.

El patrón de metilación del ADN específico, que da lugar al perfil EPIMMUNE, se obtuvo a partir de muestras de tejido tumoral, procedentes de piezas quirúrgicas, biopsia guiada por tomografía axial computarizada o biopsia bronquial, antes del tratamiento médico. A partir del ADN procedente del tejido tumoral fijado en formaldehído y embebido en parafina (del inglés *formalin-fixed paraffin-embedded*, FFPE), se realizó la secuenciación del exoma completo empleando el kit SeqCap EZ MedExome (Roche, Pleasanton, EEUU). La secuenciación de las bibliotecas obtenidas se realizó en el instrumento de secuenciación masiva HiSeq 2000 (Illumina, San Diego, EEUU).

Para establecer el estado de metilación se realizó la técnica de tratamiento con bisulfito sódico. Este tratamiento convierte las citosinas no metiladas en uracilo, manteniendo intactas las citosinas metiladas. Se empleó la plataforma Infinium MethylationEPIC BeadChip (Illumina) para la evaluación de la metilación mediante el kit de hibridación de alto rendimiento Infinium MethylationEPIC Array que

permite interrogar hasta 850.000 islas CpG. Este proceso permite mapear la secuencia obtenida con un control que no ha sido sometido a la acción del bisulfito, de manera que, al realizar una PCR, las citosinas no metiladas aparecerán como tales en el control, mientras que en la muestra tratada serán sustituidas por una timina, marcando la secuencia para establecer una firma o perfil de metilación concreta. Mediante la comparación de las secuencias de los pacientes respondedores a terapia anti-PD-1 versus los no respondedores, se identificaron 301 islas CpG que presentaban diferencias claramente significativas en el patrón de metilación entre ambos grupos [1].

2. En una segunda fase, este patrón se verificó en otra cohorte independiente de 47 sujetos con CPNM, comprobándose que aquellos que presentaban los patrones de metilación constituyentes del perfil epigenético EPIMMUNE presentaban una mayor respuesta clínica a tratamiento con anti-PD-1 (supervivencia libre de enfermedad: HR=0,330 [IC95%: 0,149-0,727; p=0,006] y supervivencia global en los primeros 6 meses tras tratamiento: HR= 0,458 [IC95%: 0,197-1,061; p= 0,060]).
3. Posteriormente, se realizó la identificación de un marcador individual de metilación del ADN que mejor predijese la respuesta al tratamiento con anti-PD-1. A partir de la cohorte inicial de 34 sujetos, se estableció que el gen cuyo patrón de metilación mejor diferenciaba aquellos sujetos con una mejor respuesta a tratamiento con anti-PD-1 de aquellos que no, era el gen FOXP1. Se observó que la forma no metilada del gen FOXP1 se asociaba a una mayor supervivencia libre de enfermedad al analizarse dentro de la cohorte inicial (n=34) (HR=0,423 [IC95%: 0,192-0,928; p=0,032]), y con una mayor supervivencia global al evaluarse dentro de la cohorte de validación (n=47) (HR=0,486 [IC95%: 0,152-0,987; p=0,045]).
4. Finalmente se realizó una validación de la utilidad del gen FOXP1 hipometilado como marcador predictor de respuesta. Para ello se empleó una muestra de 61 pacientes con CPNM tratados con inmunoterapia, entre los que se evaluó los niveles de metilación mediante pirosecuenciación, corroborándose que el gen FOXP1, en su forma no metilada, se asociaba a una mayor supervivencia libre de enfermedad (HR=0,415 [IC95%: 0,209-0,802; p=0,006]).
5. Adicionalmente, se buscó el patrón de metilación correspondiente al perfil EPIMMUNE la cohorte del Atlas del Genoma del Cáncer (del inglés *The Cancer Genome Atlas*, TCGA) (<https://cancergenome.nih.gov/>), observándose que en esta cohorte se identificaban 146 de las 301 islas CpG del perfil EPIMMUNE. Se comprobó que esta versión reducida del perfil seguía prediciendo una respuesta clínica

favorable en aquellos sujetos que presentaban dicho perfil tratados con inmunoterapia (supervivencia libre de enfermedad en la muestra inicial: HR=0,124 [IC95%: 0,043-0,356; p<0,001]; y supervivencia global: HR=0,293 [IC95%: 0,100-0,863; p=0,026]).

En resumen, el perfil epigenético EPIMMUNE podría suponer un biomarcador preciso y válido de cara a identificar a aquellos sujetos con CPNM que pueden beneficiarse del tratamiento con inmunoterapia anti-PD-1. Se considera que son necesarios más estudios prospectivos de validez analítica de la prueba como factor pronóstico y predictivo, con control de factores de confusión (tratamientos adyuvantes, otros factores pronóstico asociados, etc), para confirmar los hallazgos encontrados, así como estudios que permitan evaluar la utilidad clínica de la prueba a largo plazo y su impacto en la toma de decisiones terapéuticas.

Evaluación económica

No se han encontrado estudios de evaluación económica relacionados con la tecnología.

Impactos

Impacto en salud

Podría tener un impacto en salud al emplearse como marcador para seleccionar aquellos sujetos con CPNM que van a tener una mayor respuesta a inmunoterapia con anti-PD-1, esto tendría un impacto en la toma de decisiones terapéuticas de cara a administrar la inmunoterapia a aquellos sujetos que más se podrían beneficiar de este tratamiento.

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

De demostrarse la eficacia de esta tecnología, habría que valorar la equidad en el acceso de los pacientes que la necesiten.

Impacto económico de la tecnología

En la actualidad no se dispone de datos sobre su coste-efectividad. Son necesarios estudios que valoren el posible impacto económico que tendría el cambio en la toma de decisiones respecto al tratamiento.

Difusión e introducción esperadas de la tecnología

Actualmente la tecnología está en desarrollo con un único estudio realizado para la generación del perfil epigenético EPIMMUNE, y la detección de aquellos perfiles de metilación del ADN asociados con una mayor supervivencia tras inmunoterapia con anti-PD-1. Los estudios de validez diagnóstica son limitados, siendo precisos más estudios prospectivos, a largo plazo y que evalúen el impacto clínico que puede tener la aplicación de esta tecnología en la toma de decisiones terapéuticas. Teniendo en cuenta la limitada evidencia disponible, no es esperable que se produzca una rápida difusión de esta tecnología.

Recomendaciones e investigación en curso

Guías y directrices

Aunque el uso de inmunoterapia anti-PD-1 se recoge en Guías de Práctica Clínica y documentos de consenso de expertos disponibles para el tratamiento de CPNM, el uso de tecnologías de detección de perfiles epigenéticos como biomarcadores para la selección de pacientes todavía no se ha contemplado debido al limitado desarrollo de la tecnología. Se considera que son necesarios más estudios de validación y utilidad clínica antes de recomendar su difusión clínica.

Investigación en curso

En la actualidad no se han encontrado más ensayos clínicos en curso sobre la tecnología evaluada (perfil epigenético basado en la metilación del ADN: perfil EPIMMUNE) en la predicción de respuesta a inmunoterapia para cáncer de pulmón. Se han encontrado diversos ensayos clínicos en curso que evalúan la identificación de biomarcadores para la predicción de respuesta a inmunoterapia:

- A Pilot Study to Develop Predictive Biomarkers for the Response to Immunotherapy in Lung Cancer. NCT03047616. Sponsor: Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. Reclutando. Fecha estimada finalización: Noviembre 2021
- Genomic Analysis to Identify a Predictive Biomarker for Immunotherapy (LC_Biomarker). NCT03578185. Sponsor: Se-Hoon Lee. Reclutando. Fecha estimada finalización: Diciembre 2020.
- Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Non-small Cell Lung Cancer and Discovery of New Biomarkers (LimBio). NCT03658460. Sponsor: Aalborg Universitetshospital. Reclutando. Fecha estimada finalización: Octubre 2021
- Biomarkers of Response to Ipilimumab and Nivolumab in First-line NSCLC. NCT03425331. Sponsor: Dana-Farber Cancer Institute. Reclutando. Fecha estimada finalización: Agosto 2025
- Bronchoscopy With Bronchoalveolar Lavage in Identifying Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Non-small Cell or Small Cell Lung Cancer. NCT02937402.

Sponsor: Vanderbilt-Ingram Cancer Center. Reclutando. Fecha estimada finalización: Diciembre 2020.

- Predictive Gene Profiles and Dynamic Measurement of Treatment Response in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. NCT03512847. Sponsor: Zealand University Hospital. Reclutando. Fecha estimada finalización: Enero 2021.
- PDL-1 Expression on Circulating Tumor Cells in Non-small Cell Lung Cancer (IMMUNO-PREDICT). NCT02827344. Sponsor: University Hospital, Toulouse. Reclutando. Fecha estimada finalización: Diciembre 2019.
- Prospective analyses of immune response to establish of predictive biomarker of anti-cancer immunotherapies effect in non-small cell lung cancer. JPRN-UMIN000027413. Sponsor: National Cancer Center Hospital East. Reclutando por invitación.
- A prospective observational biomarker study for lung cancer immunotherapy. JPRN-UMIN000026425. Sponsor: National Cancer Center Hospital East. Reclutando por invitación.

Puntos clave

- El cáncer de pulmón es una importante causa de morbilidad y mortalidad. El CPNM, representa el 80% de los cánceres de pulmón, con una tasa de supervivencia menor del 15% a los 5 años. Su manejo terapéutico es multimodal, siendo el tratamiento de elección la cirugía, asociada a QT y RT. No obstante, la comprensión de las relaciones entre el sistema inmune y las células tumorales ha facilitado la aparición de nuevas terapias basadas en la inmunoterapia.
- Una de estas nuevas alternativas para el tratamiento de CPNM es el empleo de anticuerpos monoclonales frente al receptor anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab). Sin embargo, debido a la baja tasa de respuesta en pacientes no seleccionados, los eventos adversos asociados y su elevado coste, se precisa de la detección de biomarcadores precisos que permitan determinar qué sujetos se podrían beneficiar de recibir dicha terapia.
- La nueva tecnología consiste en la detección de un patrón de alteraciones epigenéticas basado en la metilación del ADN, denominado perfil epigenético EPIMMUNE, que sirve como biomarcador para identificar aquellos sujetos en los que se presupone una mayor respuesta a tratamiento de inmunoterapia con anti-PD-1. Hasta ahora hay un único estudio desarrollado para la generación del perfil epigenético EPIMMUNE con resultados prometedores, siendo necesarios más estudios de validación y utilidad clínica de la tecnología.

Bibliografía

1. Duruisseaux M., Martínez-Cardús A., Calleja-Cervantes M.E., Moran S., Castro de Moura M., Davalos V., et al. Epigenetic prediction of response to anti-PD-1 treatment in non-small-cell lung cancer: a multicentre, retrospective analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(10):771-781.
2. Esteller M. Epigenetics in Cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:1148-1159.
3. Álvarez F.V., Trueba I.M., Sanchis J.B., López-Rodó L.M., Rodríguez Suárez P.M., de Cos Escuin J.S., et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Archivos de Bronconeumología*. 2016;52:2-62.
4. Sanchez de Cos Escuin J. New Immunotherapy and Lung Cancer. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(12):682-687.
5. Herzberg B., Campo M.J., Gainor J.F. Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *The oncologist*. 2017;22(1):81-88.
6. Ettinger D.S., Aisner D.L., Wood D.E., Akerley W., Bauman J., Chang J.Y., et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(7):807-821.
7. Shukuya T., Carbone D.P. Predictive Markers for the Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(7):976-988.
8. Brody R., Zhang Y., Ballas M., Siddiqui M.K., Gupta P., Barker C., et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer*. 2017;112:200-215.
9. Yu Y., Zeng D., Ou Q., Liu S., Li A., Chen Y., et al. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers with Immunotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis and Individual Patient-Level Analysis. *JAMA Network Open*. 2019;2(7).
10. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Cancer Today 2018* [20/08/2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
11. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). *Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. 2019.* [20/08/2019]. Disponible en: <http://redecn.org/es/page.cfm?id=21&title=estadisticas>.
12. Instituto Nacional de Estadística (INE). *Estadística de defunciones según la causa de muerte 2016* [20/08/2019]. Disponible en: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=4321&capsel=4322>.

Anexo. Búsqueda bibliográfica

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

1. Biblioteca Cochrane (Wiley)

(epigenetic OR epigenomic): ti, ab, kw AND (“immunotherapy” OR anti-PD-1): ti, ab, kw AND (“non small-cell carcinoma” OR lung cancer): ti, ab, kw

Bases de datos generales

1. Pubmed

(((((epigenomics[MeSH Terms]) OR epigenetic process[MeSH Terms]) OR epigenetic[Title/Abstract]))) AND (((immunotherapy[MeSH Terms]) OR anti-PD-1[Title/Abstract]) OR immunotherapy[Title/Abstract])) AND (((lung cancer[MeSH Terms]) OR non small cell lung carcinoma[MeSH Terms]) OR lung cancer[Title/Abstract]) OR non small cell lung carcinoma[Title/Abstract])) AND biomarkers[MeSH Terms]

2. Embase

(‘epigenetics’ OR ‘epigenetics’/exp OR epigenetics) AND (‘immunotherapy’ OR ‘immunotherapy’/exp OR immunotherapy OR ‘anti pd 1’) AND (‘non small cell lung cancer’/exp OR ‘non small cell lung cancer’ OR ‘lung cancer’/exp OR ‘lung cancer’) AND (‘biomarker’ OR ‘biomarker’/exp OR biomarker)

3. Web of Science (WOS)

TI=(epigenetic OR epigenomic) AND TI=(immunotherapy OR anti-PD-1) AND TI=(lung cancer OR non-small lung carcinoma)

4. Tripdatabase

(title:non-small lung cancer)(title:epigenomic OR epigenetic)(immunotherapy OR anti-PD-1)

Bases de datos de ensayos clínicos

1. Clinical Trials.ORG

(epigenetic OR biomarker) AND immunotherapy | lung cancer

2. Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos (ICTRP)

lung cancer AND biomarker AND immunotherapy



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD



Plan Estratégico de Investigación y Desarrollo
de Tecnologías Sanitarias y Dispositivos Médicos



Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud
Carlos III