|  |
| --- |
| **ATEZOLIZUMAB**  **en cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático tras quimioterapia previa**  Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía |
| *Junio 2018* |

**Glosario:**

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

EGFR: Epidermic grown factor receptor

ALK: Anaplastic lymphoma kinase

B-RAF V600E: Rapidly accelerated fibrosarcoma type B. (Mutation V600 E)

PDL-1: Programmed death ligand-1

ROS1: Claudin protein number 3

SLP: Supervivencia libre de progresión

UC: Carcinoma urotelial de vejiga

SG: Supervivencia global

HR: Hazard Ratio

NCI-CTCA: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0

EA: Efecto adverso

CT: Célula tumoral

CI: Células inmunológicas infiltrantes de tumor

Informe revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Villalobos Torres L, Espinosa Bosch M, Del Río Valencia, JC. ATEZOLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático tras quimioterapia previa. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2018.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)(1)** y Guía EE e IP (2).

|  |
| --- |
| **1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME** |

**Fármaco:** Atezolizumab.

**Indicación clínica:** en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con atezolizumab

**Autores1 / Revisores2:**

1 Villalobos Torres, Lorenzo. Servicio de Farmacia. Hospital Regional de Málaga.

2 Espinosa Bosch, María. Servicio de Farmacia. Hospital Regional de Málaga

1 Del Río Valencia, Juan Carlos. Servicio de Farmacia. Hospital Regional de Málaga

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

|  |
| --- |
| **2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN** |

**Justificación de la solicitud**: Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

|  |
| --- |
| **3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD** |

**3.1 Área descriptiva del medicamento**

**Nombre genérico**:Atezolizumab

**Nombre comercial**: Tecentriq®

**Laboratorio**: Roche.

**Grupo terapéutico**. Denominación: Otros agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales

**Código ATC:** L01XC32

**Vía de administración**: Intravenosa

**Tipo de dispensación**: (H)

**Información de registro**: Autorizado por EMA y FDA

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVP + IVA (1) | Coste por unidad PVL + IVA (2) |
| Vial 1200mg / 20 mL | 1 | 719470 | No procede | 4668.75€ (PVL notificado+4%) |

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

(2) Indicar el precio financiado para el SNS

**3.2 Área descriptiva del problema de salud**

**3.2.a Descripción estructurada del problema de salud**

|  |  |
| --- | --- |
| **Descripción del problema de salud** | |
| Definición | El cáncer de pulmón es una enfermedad compleja en la que se produce una proliferación progresiva, acelerada y sin límite de células tumorales, en cualquier punto del árbol bronquial.  Según las características anatomopatológicas de estas células se distinguen dos histologías principales, el de células pequeñas (10%-15%) y el de células no pequeñas o CPNM (80%-85%), siendo este último el originado por la proliferación de células epiteliales, y para el que está indicado el fármaco evaluado. (3)  A su vez, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), abarca más de 20 subgrupos histológicos distintos , subagrupados en adenocarcinomas (40%), escamosos o epidermoides (25%-30%), y carcinomas indiferenciados de células grandes (10%-15%)(4)(5) |
| Principales manifestaciones clínicas | Muy inespecíficas. Generalmente se manifiesta cuando el tumor ha crecido lo suficiente como para oprimir estructuras cercanas o ha migrado a otros órganos (el CPNM, suele hacerlo al otro pulmón, hígado, hueso, riñón o cerebro). En el caso del CPNM, el cáncer llega a impedir el correcto funcionamiento del flujo aéreo en los pulmones (atelectasia pulmonar). Los síntomas más comunes son: cansancio, pérdida de apetito, tos seca o con flema, tos con sangre en el esputo (hemoptisis), dificultad para respirar (disnea), ronquera y dolor torácico.(3) |
| Incidencia y prevalencia | El cáncer de pulmón ha sido y es el cáncer más común durante décadas a nivel mundial. Se estima una incidencia de 1,82 millones de casos nuevos en 2012, el 58% en países no desarrollados, con una prevalencia a 5 años de 1,89 millones.(6)  En España en 2012 (últimos datos disponibles GLOBOCAN), se documentaron en total 26.715 nuevos casos, De los cuales sólo el 18,47% fueron en mujeres. La tasa cruda de incidencia fue de 57,1/100.000 habitantes (94,2 en hombres, 20,9 en mujeres), siendo de 30.3/100.000 la tasa estandarizada por edad.(6)  Esto supone que el cáncer de pulmón supone el 12,39% del total nuevos casos de cáncer en España (4ª causa), siendo el 5.67% en mujeres (3ª causa), y el 16.94% en hombres (2ª Causa).(6)  Recientes estimaciones de la incidencia con registros locales (REDECAN), parecen indicar un aumento en la incidencia, especialmente en mujeres, con 27.859 nuevos casos en 2014 y 28.347 nuevos casos en 2015; lo cual implica aumentos en las tasas crudas de incidencia de hasta 98,4/100.000 y 25,1/100.000 en mujeres.(7), (8)  En cuanto a la carga de prevalencia estimada (5 años), se estiman 28.148 casos (76,3% hombres y 23,68% mujeres), suponiendo un 4,8% del total de enfermos por cáncer en nuestro país (7% y 2,1%; respectivamente), y con una prevalencia de 71/100.000 personas (117,1/100.000 y 26,6/100.000 respectivamente).(6) |
| Evolución / Pronóstico | El pronóstico está íntimamente ligado al estadiaje de la enfermedad en el momento del diagnóstico, y se considera potencialmente curable en los estadios iniciales, con las siguientes tasas de supervivencia asociadas:  **Supervivencia estimada a 5 años según estadio clínico (TNMc) y patológico (TNMp)**(9)   |  |  |  | | --- | --- | --- | | Estadio | TNMc | TNMp | | IA | 61% | 67% | | IB | 38% | 57% | | IIA | 34% | 55% | | IIB T2N1M0 T3N0M0 | 24% 22% | 39% 38% | | IIIA T3N1M0 T1-3N2M0 | 9% 13% | 25% 23% | | IIIB T4N0M0 T1-3N3M0 | 7% 3% |  | | IV | 1% |  |   Aproximadamente el 70% de los cánceres de pulmón que se diagnostican, suelen hacerlo en estadíos avanzados (de manera local o metastásica), lo que suele empeorar considerablemente el pronóstico.(9)  Según el registro europeo de supervivencia del cáncer, en nuestro país, la supervivencia a 2 años ronda el 30%-40%, y a 5 años ronda el 10%.(10)  El cáncer de pulmón supone en nuestro país unas 18.000 muertes anuales (aproximadamente el 27% de las muertes por cáncer), siendo la primera causa de muerte por cáncer en varones (26,2% sobre el total) y la tercera en mujeres (9,8%).(6), (11) |
| Grados de gravedad / Estadiaje | Habitualmente, se utiliza la clasificación TNM, que evalúa el crecimiento y penetración del tumor en tres ámbitos, correspondiendo el valor de T a la extensión del tumor primario, N a la afectación de ganglios linfáticos próximos, y M a la presencia o ausencia de metástasis distantes.  Las guías de práctica clínica subrayan la importancia del establecimiento del tipo histológico, dianas moleculares de la neoplasia y performance status (ECOG) del paciente, para el establecimiento del pronóstico y tratamiento. |
| Carga de la enfermedad (12) | El cáncer de pulmón constituye un problema de salud de enorme magnitud, determinada por su elevada incidencia, morbi-mortalidad y, en consecuencia, por la carga sanitaria y social que ello comporta.  Además, el CPNM presenta un elevado impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes y de sus familiares o cuidadores.  Aproximadamente el 50% de pacientes con enfermedad maligna experimenta algún tipo de trastorno psicológico y puesto que el factor psicológico es una de las dimensiones esenciales de la calidad de vida tanto del paciente como de su familia, el control de éste será una parte fundamental del tratamiento.  Diversos autores han cuantificado los valores de utilidad en pacientes con CPNM con diferentes cuestionarios genéricos de CVRS llegando a las siguientes conclusiones:  • Herder et al. (Herder 2011)(13) constataron que la puntuación media de utilidad de los pacientes y con CPNM avanzado y progresivo es inferior a la de los de pacientes con CPNM avanzado y estable (0,58 frente a 0,70) según el instrumento genérico de calidad de vida EQ-5D, lo que indica una peor CVRS.  • En el estudio de Chouaid et al. (Chouaid 2012)(14) se observó que la utilidad en pacientes con CPNM disminuye a medida que aumenta el número de líneas de tratamiento, según la EQ-5D Escala Visual Analógica (EVA). En pacientes con enfermedad progresiva, la puntuación EVA es diez puntos inferior a la de pacientes con enfermedad estable.  • Trippoli et al. (Trippoli 2001)(15) describieron que las puntuaciones de los 8 dominios del cuestionario de calidad de vida SF-36 son entre un 8% y un 73% inferiores en los pacientes con CPNM comparados con la población sana. Según los mismos autores, la presencia de metástasis es el factor que más afecta a la utilidad de los pacientes con CPNM.  El coste directo por paciente con CPNM avanzado o metastásico depende del número de líneas de tratamiento recibidas. Se ha estimado que el coste medio del tratamiento farmacológico (€ del año 2012) en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico es de 36.656€ (Herder 2011) 13). En España, el coste estimado desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento de los pacientes oscila entre los 11.301€ y 32.754€, dependiendo del número de líneas de tratamiento recibidas (€ del año 2009) (Isla, 2011)(16). |

**3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias**

El tratamiento del CPNM va a depender en gran medida del estadiaje de la enfermedad una vez diagnosticada, así como de las características histológicas del tumor, y del estado general del paciente y la intención terapéutica.

Generalmente, los estadios I, II y III son tratados mediante cirugía o radioterapia, o una combinación de ambas (en función de su localización), con un enfoque generalmente curativo. En estos casos, también puede estar indicada la administración de terapia endovenosa neoadyuvante o de inducción.

En el caso del CPNM en estadío IV, el enfoque suele ser paliativo, ya que está más centrado en aumentar la supervivencia y calidad de vida del paciente, reduciendo al mínimo los posibles efectos secundarios producidos por el tratamiento, que en algunos casos, dado el Performance Status del paciente, desaconsejan directamente el tratamiento sistémico.

La terapia sistémica está indicada en los casos donde se diagnostica el CPNM en estadío localmente avanzado o metastático, o bien han progresado a tratamiento en estadíos anteriores, siempre que el estado general del paciente lo permita.

Alrededor del 70% de los CPNM son diagnosticados en estadios localmente avanzados o en fase metastásica, por lo que es en esta mayoría de casos donde se intenta buscar alternativas al tratamiento sintomático, ya que con el mejor tratamiento de soporte la supervivencia global ronda los 4-5 meses.(9)

En todos los casos, el tratamiento sistémico va acompañado del consejo de abandono del hábito tabáquico, así como del tratamiento sintomático en contexto de paciente paliativo. (17)(18)

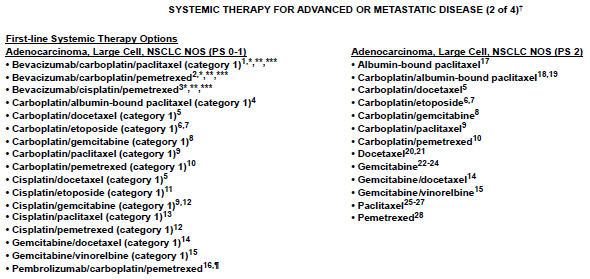
**Tratamientos en primera línea:(17), (18), (19)**

Las guías actuales de tratamiento recomiendan la realización de test moleculares para EGFR (Erlotinib, Afatinib o gefitinib) , ALK (Alectinib, Crizotinib, Ceritinib), ROS-1 (Crizotinib) y BRAF V600E (Dabrafenib+Trametinib), para priorizar las terapias dirigidas. En el caso de ser negativos, la expresión de >50% en PDL-1 prioriza el tratamiento con Pembrolizumab.

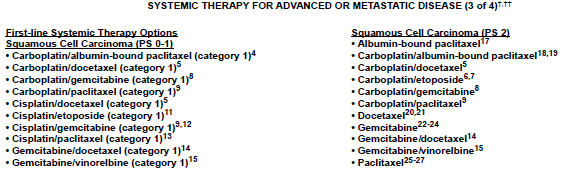
Estas terapias dirigidas sólo van a estar indicadas en un porcentaje pequeño del total de pacientes, con lo que los tratamientos de referencia en el CPNM continúan siendo combinaciones con agentes derivados del platino (cisplatino cuando sea posible, y carboplatino) durante 4-6 ciclos, con tasas de respuesta entre el 25% y 35%, tiempo hasta progresión de 4-6 meses, mediana de supervivencia de 8-10 meses, y una tasa de supervivencia al año del 30%-40%, y del 10%-15% a 2 años.

Dada la toxicidad de estos tratamientos, sólo están indicados en ECOG performance status entre 0 y 2, estando limitados incluso algunas combinaciones a ECOG 0-1. Los pacientes con ECOG 3-4, no obtienen beneficio del tratamiento quimioterápico, salvo con los inhibidores del EGFR) o ALK (Crizotinib), en histologías no escamosas.

Las diferentes combinaciones estudiadas en histología no escamosa se detallan en la siguiente imagen (según EGOG PS). Para esta situación, la ESMO añade la posibilidad de añadir Necitumumab a la combinación cisplatino, gemcitabina, pero la NCCN la considera inadecuada por su eficacia y seguridad.



Para la histología escamosa, las opciones son algo más reducidas:



Si existe remisión o enfermedad estable, está indicado iniciar un mantenimiento indefinido (hasta progresión o toxicidad inaceptable) con monoterapia o asociación de pemetrexed y bevacizumab (en la histología no escamosa), y con monoterapia de gemcitabina o docetaxel en la histología escamosa.

**Tratamientos en segunda línea:17,18,19**

Tras la progresión a un primer tratamiento, en las guías del NCCN está indicado en la mayoría de los casos reiniciar el mismo con terapias dirigidas (EGFR, BRAFV600E, PDL-1 o ALK), si no han sido previamente utilizadas en primera línea de tratamiento.

Histología Escamosa**:**

Las guías del NCCN y ESMO posicionan de manera preferente la inmunoterapia:

-Pembrolizumab (20),(21):

A la dosis de 2mg/kg, vs docetaxel 75mg/m2, ambos cada 3 semanas: SG: HR 0,74 (0,5; 1,09), pudiendo no ser significativa la superioridad para todos los pacientes, aunque aumenta vertiginosamente si PDL-1>50% (SG: HR: 0,54 (0,38, 0,77)) (KEYNOTE-010)

-Nivolumab( 22),(23) (sólo si no ha habido progresión previa a inmunoterapia con pembrolizumab):

A la dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas vs docetaxel 75mg/m2 cada 3 semanas: SG: HR 0,59(0,43; 0,81), con una mediana de SG de 9,23 (7,33; 13,27) vs : 6,01 (5,13; 7,33) (CA209017)

-ATEZOLIZUMAB(24) (siempre que no haya habido progresión a inmunoterapia con pembrolizumab en primera línea)

A la dosis de 1200 mg cada 3 semanas vs docetaxel 75mg/m2 cada 3 semanas. SG: HR 0.73 (0.54, 0.98), con una mediana de SG de 8.9(7,4; 12.8) vs 7,7 (6,3; 8,9). OAK (GO28915).

Si no es posible, se recogen combinaciones de docetaxel con Gemcitabina o ramucirumab(25). La ESMO también prioriza la inmunoterapia, pero no posiciona aún el Atezolizumab, en su versión de Junio 2017, y propone como alternativas a la misma Docetaxel en monoterapia o combinado con Ramucirumab.

Histología no escamosa**:**

La recomendación de uso prioritario de la inmunoterapia es similar tanto en la NCCN como en la ESMO, si bien esta última tampoco recoge aún el atezolizumab:

-Pembrolizumab(20,21): A la dosis de 2mg/kg, vs docetaxel 75mg/m2, ambos cada 3 semanas: SG: HR 0,63 (0,50; 0,79), y si PDL-1>50% (SG: HR: 0,54 (0,38, 0,77)) (KEYNOTE-010)

-ATEZOLIZUMAB(24) (siempre que no haya habido progresión a pembrolizumab en primera línea)17

A la dosis de 1200 mg cada 3 semanas vs docetaxel 75mg/m2 cada 3 semanas. SG: HR 0.73 (0.60; 0.89), con una mediana de SG de 15,6 (13,3; 17,6) vs 11,2 (9,3; 12,6). OAK (GO28915)

-Nivolumab(23, 26): (siempre que no haya habido una progresión a pembrolizumab en primera línea):

A la dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas vs docetaxel 75mg/m2 cada 3 semanas: SG HR: 0,73 (0,59; 0,89) mediana SG: 12,19 (9,66; 14,98) vs 9,36 (8,05; 10,68) (CA209057)

Las alternativas en caso de no estar disponibles, son en este caso docetaxel (combinado con ramucirumab o nintedanib(27), o en monoterapia), o pemetrexed en monoterapia(28) (si no se ha usado previamente), en ESMO; y monoterapia de docetaxel(29) o combinaciones con pemetrexed, gemcitabina o ramucirumab(25) para la NCCN.

En resumen, las GPC posicionan la inmunoterapia generalmente en segunda línea de tratamiento, siempre que no sean aplicables las terapias dirigidas frente a EGFR, ALK o similares, salvo en el caso del pembrolizumab cuando el PDL-1>50% de expresión, para cualquier histología (en este caso primera línea), siendo la inmunoterapia de uso preferente sobre otras terapias por su perfil de eficacia y seguridad.

**3.3 Características comparadas con otras alternativas similares**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | | | |
| **Nombre** | **Atezolizumab (Tecentriq®)(30,31)** | **Pembrolizumab (Keytruda®)(21)** | **Nivolumab**  **(Opdivo®) (23)** | **Docetaxel**  **(Taxotere®, entre otras marcas)(29)** |
| Presentación | Vial 1200 mg/20 mL | - Vial 50 mg liofilizado  - Vial 100 mg/4 mL | -Vial 40 mg/4 ml  -Vial 100 mg/10 ml. | - Vial 20 mg/ 1 mL  - Vial 80 mg/ 4 mL  - Vial 160 mg/8 mL |
| Posología | Administrar 1200 mg en perfusión intravenosa cada 3 semanas durante 30-60 minutos. | Administrar 2 mg/Kg en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas | Administrar 3 mg / kg en perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. | 75 mg/m2 en perfusión IV cada 21 días, durante 30-60 minutos. |
| Indicación aprobada en FT | -Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático, tras quimioterapia previa, que incluya terapia dirigida anti EGFR y/o ALK, en el caso de tener mutaciones activantes.  -(Otras) | -Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS>=1%, tras quimioterapia previa, que incluya terapia dirigida anti EGFR y/o ALK, en el caso de tener mutaciones activantes.  -(Otras) | -Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en pacientes adultos.  -(Otras) | Cáncer pulmón no microcítico metastásico o localmente avanzado tras fracaso de quimioterapia previa. |
| Efectos adversos | - Las más frecuentes (>10%) fueron: Hiporexia, disnea, efectos gastrointestinales, alteraciones cutáneas, dolor articular, fatiga, astenia y fiebre. | - Las más frecuentes (>10%) fueron:  Diarrea, náuseas, picor, erupción en la piel y sensación de cansancio | Reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes con CPNM escamoso fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución apetito, tos, náuseas y estreñimiento. | - Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron: anemia, neutropenia, astenia, infecciones y náuseas. |
| Recursos | Hospital de día y servicio de farmacia. | Hospital de día y servicio de farmacia. | Hospital de día y servicio de farmacia. | Hospital de día y servicio de farmacia. |
| Conveniencia | Administración iv en hospital de día | Administración iv en hospital de día | Administración iv en hospital de día | Administración iv en hospital de día |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | | |
| **Nombre** | **Pemetrexed (Alimta®)(28)** | **Ramucirumab (Cyramza®)(25) +**  **Docetaxel (Taxotere®)** | **Nintedanib (Vargatef®)(27)**  **Docetaxel (Taxotere®)** |
| Presentación | - Vial 100 mg/ 4 mL  - Vial 500 mg / 20 mL | -Vial 100mg/10 mL (Cyramza) - Vial 20mg/1mL (Taxotere)  -Vial 500mg/50 mL (Cyramza) - Vial 80mg/4mL (Taxotere)  - Vial 160mg/8mL (Taxotere) | - Cápsulas de 100 mg (Vargatef)  - Cápsulas de 150 mg (Vargatef)  - Vial 20/80/160 mg (Taxotere) |
| Posología | -Administrar 500 mg/m2 durante 10 minutos en perfusión intravenosa cada 21 días | -Administrar 10 mg/Kg durante 60 minutos cada 21 días (Cyramza)  -Administrar 75 mg/m2 en perfusión IV cada 21 días, durante 30-60 minutos (Taxotere) | -Administrar 75 mg/m2 en perfusión IV cada 21 días, durante 30-60 minutos (Taxotere)  -Administrar 200 mg c/12h vía oral los días 2-21 de cada ciclo de 21 días. (Vargatef) |
| Indicación aprobada en FT | En monoterapia para el tratamiento en segunda línea de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología  Predominantemente de célula escamosa.  -(Otras) | -En combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos CPNM localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.  -(Otras) | - En combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente  Con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea. |
| Efectos adversos | - Las más frecuentes (>10%) fueron:  Neutropenia, leucopenia, anemia, trombopenia, neuropatía periférica, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, anorexia, alopecia, exantema, astenia y elevación de la creatinina. | - Las más frecuentes (>10%) fueron:  Neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, hipertensión, epistaxis, estomatitis, astenia, mucositis, edema periférico. | - Las más frecuentes (>10%) fueron:  Neutropenia, hiporexia, neuropatía periférica, hemorragias, diarreas, vómitos, náuseas, hipertransaminemia, mucositis y erupción. |
| Recursos | -Hospital de día y servicio de farmacia. | -Hospital de día y servicio de farmacia. | - Hospital de día y servicio de farmacia (unidad de mezclas intravenosas y consulta de atención farmacéutica a pacientes externos) |
| Conveniencia | - Administración iv en hospital de día. Requiere premedicación | -Administración iv en hospital de día | - El día 1 la infusión del tratamiento con docetaxel en hospital de día, resto del tratamiento domiciliario. |
| Observaciones | No indicado en histología escamosa |  | Sólo indicado en adenocarcinoma. |

**No incluimos en las tablas las terapias dirigidas en caso de aberraciones tumorales ALK/EGFR positivas, ya que siempre se antepondrían en la práctica clínica en caso de estar disponibles. Así mismo, la gemcitabina en monoterapia o junto a platino se ubica en primera línea según ficha técnica. Lo mismo ocurre con el Nab-paclitaxel**

|  |
| --- |
| **4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.** |

**4.1 Mecanismo de acción. (30,31)**

El ligando de muerte programada-1 (PDL-1), puede ser expresado en las células tumorales y/o en las células inmunológicas que infiltran el microambiente tumoral, inhibiendo la respuesta antitumoral inmunológica. La unión de este ligando PDL-1, a los receptores PD-1 y B7.1 encontrados en los linfocitos-T y células presentadoras de antígeno, suprimen la actividad citotóxica de dichos linfocitos, su proliferación, y la producción de citoquinas.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (del tipo Inmunoglobulina G-1), que se une directamente al ligando de muerte programada -1 o PDL-1, proveyendo un bloqueo dual de los receptores PD-1 y B7.1, bloqueando la unión PDL-1/PD-1, la cual inhibe la respuesta inmune. Esto provoca una reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir una toxicidad celular dependiente de anticuerpo.

Atezolizumab sí permite la unión PDL-2/PD-1, permitiendo cierta señal inhibitoria.

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**

**AEMPS:**

Autorizado (17/10/2017), y comercializado desde el 21/03/2018

1.-Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con Tecentriq

2.- Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (CU) después de quimioterapia previa que contenga platino o que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino

**EMA(31)(Aprobado 20/07/2017):**

1.-Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con atezolizumab.

2.- Indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (CU) después de quimioterapia previa que contenga platino o que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino

**FDA(30) (Aprobado a 18/10/2016**):

1.- Carcinoma urotelial de vejiga localmente avanzado o metastásico que:

-No sea candidato a quimioterapia con cisplatino

-Haya progresado durante un tratamiento con quimioterapia basada en platino.

-Haya progresado antes de 12 meses tras un tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino. (Indicación obtenida por procedimiento acelerado basada en la tasa de respuesta y duración de la misma. La verificación de esta indicación se hará con ensayos clínicos confirmatorios)

2.- Carcinoma pulmonar no microcítico metastásico, que haya progresado durante o tras una quimioterapia basada en platino. Pacientes con aberraciones tumorales EGFR y/o ALK, deberían tener progresión a una terapia dirigida aprobada por la FDA previamente a recibir TECENTRIQ.

**4.3 Posología, forma de preparación y administración. (30,31)**

**Preparación**: Extraer 20 mL del contenido del vial y diluir en 250 mL de suero fisiológico al 0,9% en bolsa de poliolefina, PVC o polietileno. La solución resultante contendrá 1200 mg de Atezolizumab en 270 mL.

**Administración**: Administrar 1200 mg de Atezolizumab en perfusión intravenosa cada 3 semanas. La primera infusión se realizará durante 60 minutos, y en el caso de no haber reacciones infusionales, la segunda y sucesivas pueden administrarse en 30 minutos.

**Posologí**a: La posología inicial es de 1200 mg (1 vial) cada 3 semanas, hasta la pérdida de beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable.

No se requieren cambios de dosis durante el tratamiento.

-Retraso de los ciclos debido a reacciones adversas:

Deberá posponerse el tratamiento en los casos de:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Pancreatitis (G.2-3) | Diabetes Tipo I (G.3-4) | Insuficiencia Adrenal (Sintomática) | Hipotiroidismo (Sintomático) |
| Rash (G.3) | Hipofisitis (G.2-3) | Diarrea (G.2-3) | Hipertiroidismo (sintomático) |
|  | Pneumonitis (G.2) | Hepatitis autoinmune (G.2) |  |

\*No será necesario retrasar el tratamiento para grados menores en estas toxicidades, bastará con tratamiento sintomático.

-Suspensión del tratamiento:

El tratamiento deberá suspenderse definitivamente en los siguientes supuestos:

+ En todas las reacciones adversas de grado 4 (NCI-CTCA), salvo reacciones hormonales que puedan subsanarse con terapia hormonal sustitutiva.

+En cualquier reacción recurrente de grado 3 o mayor.

+ En cualquier toxicidad que no remita a grado 0-1 tras 12 semanas de su registro.

+ Si se requiere una dosis diaria mayor de 10 mg de cortisona (o equivalente) para tratar una toxicidad más de 12 semanas tras su registro.

+En cualquier grado del síndrome miasténico, Guillain-Barré o Meningoencefalitis

**4.4 Utilización en poblaciones especiales.(31)**

Pediatría: No se ha estudiado la efectividad y seguridad de este fármaco en población pediátrica ni adolescente, no hay datos dada la naturaleza de la patología (CPNM), por lo que la EMA ha eximido al fabricante de analizar este subgrupo poblacional.

Mayores de 65 años: Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no muestran diferencias clínicamente significativas.

No se identificó la edad como una covariable significativa en el global de pacientes (21-89 años (n=472)), ni en su desglose por subgrupos de edad: <65 años (n=274); 65−75 años (n=152); y >75 años (n=46)

Insuficiencia renal: Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no mostraron diferencias clínicas importantes entre pacientes con daño renal nulo (>90 mL/min/1.73 m2; n=140), leve (60-89 mL/min/1.73 m2; n=208) y moderado (30-59 mL/min/1.73 m2; n=116). Sólo se conocen datos de 8 pacientes con daño renal severo, con lo que no se puede tener certezas en este subgrupo.

Insuficiencia hepática: Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no mostraron diferencias clínicas importantes entre pacientes con daño hepático nulo (bilirubina y AST ≤ LSN, n= 401) y leve (bilirubina ≤ LSN y AST > LSN o bilirubina > 1.0 × to 1.5 × LSN y cualquier AST, n= 71). No hay datos en pacientes con daño hepático moderado o grave.

Embarazo: No existen datos de uso en mujeres embarazadas. Los datos de estudios con animales muestran que la inhibición de la vía PDL-1/PD-1 conlleva un riesgo potencial de interferencia con el desarrollo fetal, con el consecuente riesgo de daño y muerte fetal. Además, es conocido que las IG-1 (como Atezolizumab), atraviesan la barrera placentaria, teniendo la certeza de que el fármaco alcanzará el feto.

No debe utilizarse en embarazadas salvo que, por la condición clínica de la madre, sea estrictamente necesario.

Lactancia: Se desconoce si se excreta en leche materna, aunque se espera que así sea dada su naturaleza química. No puede por tanto descartarse riesgo para el lactante, con lo que debe valorarse la decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con Atezolizumab.

Diferencias étnicas: Sin efectos en la farmacocinética

Estado General (ECOG): Los pacientes con ECOG performance status ≥2 fueron excluídos de los ensayos clínicos. Este punto que pudiera parecer una limitación a priori no lo es tanto, ya que las guías de práctica clínica desaconsejan cualquier tratamiento quimioterápico de segunda línea en esta situación clínica. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con ECOG 0 y 1.

**4.5 Farmacocinética. 31**

1. Absorción: Atezolizumab se administra como una perfusión intravenosa. No hay estudios realizados con otras vías deadministración.

2. Distribución: Un análisis farmacocinético de la población indica que el volumen de distribución del compartimentocentral es de 3,28 l y el volumen en el estado estacionario es de 6,91 l en el paciente habitual.

3. Biotransformación: No se ha estudiado directamente el metabolismo de atezolizumab. Los anticuerpos se eliminanprincipalmente por catabolismo.

4. Eliminación: Un análisis farmacocinético de la población indica que el aclaramiento de atezolizumab es de 0,200 l/díay la semivida de eliminación terminal habitual es de 27 días.

|  |
| --- |
| **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.** |

**5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Se dispone del informe EPAR de la EMA (07/2017) y de informe CDER de la FDA (05/2016). Ambos, se basan en el ensayo pivotal de fase III (OAK), haciendo también mención a un ensayo de fase II (POPLAR).

En fecha 12/11/2017 se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed empleando los términos MeSH “Atezolizumab AND NSCLC”.

El ensayo pivotal de fase III y el ensayo fase II comparan atezolizumab con Docetaxel en pacientes con CPNM avanzado o metastásico tras una primera línea basada en platino

**5.1.b Variables utilizadas en los ensayos**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tabla nº 3. Variables empleadas en el ensayo clínico: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously  treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3,open-label, multicentre randomised controlled trial | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Supervivencia global (SG) | SG se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte. | Final |
| Variable secundaria a | Tasa de respuesta Objetiva (ORR) | Se define como la proporción de todos los sujetos asignados al azar cuya mejor respuesta global desde el inicio es o bien una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1,1. | Intermedia |
| Variable secundaria b | Supervivencia libre de progresión(SLP) | SLP se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada (por RECIST 1.1) o la muerte debido a cualquier causa. | Intermedia |
| Variable secundaria c | Duración de la respuesta | DR se define como el tiempo transcurrido entre que se cumplen por primera vez los criterios de una respuesta parcial o completa (lo que ocurra en primer lugar, según RECIST 1.1), hasta que se documenta objetivamente una recurrencia o progresión de la enfermedad, tomando como referencia las medidas más pequeñas registradas en el estudio. | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Seguridad | La seguridad se evaluó por medio de evaluaciones de la incidencia de eventos adversos, que eran graduadas con el uso del NationalCancerInstitute Common Terminology Criteria for Adverse  Events, version 4.0.  Efectos adversos (con posibles causas inmunológicas) se agruparonsegún categorías preestablecidas. | Final |

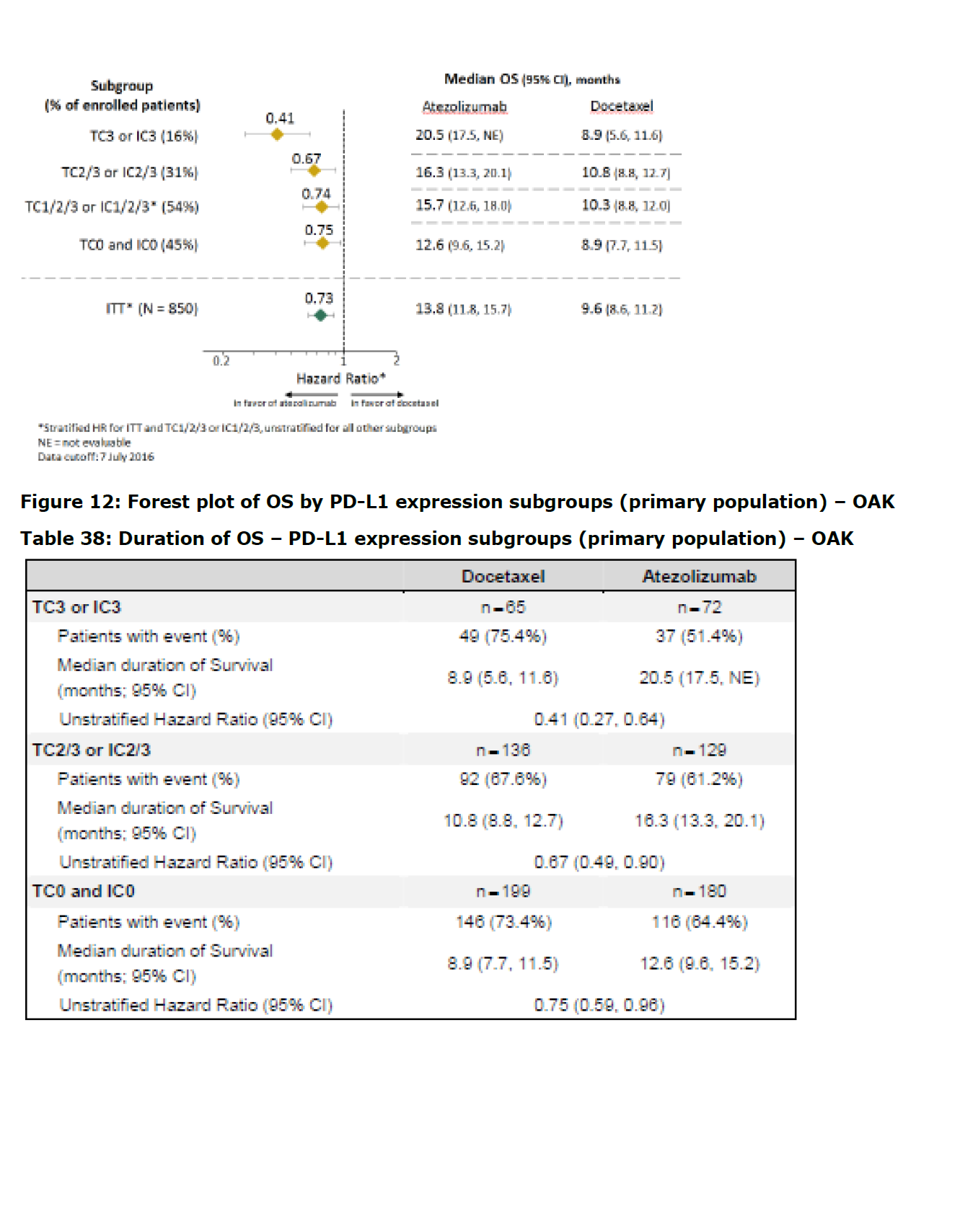
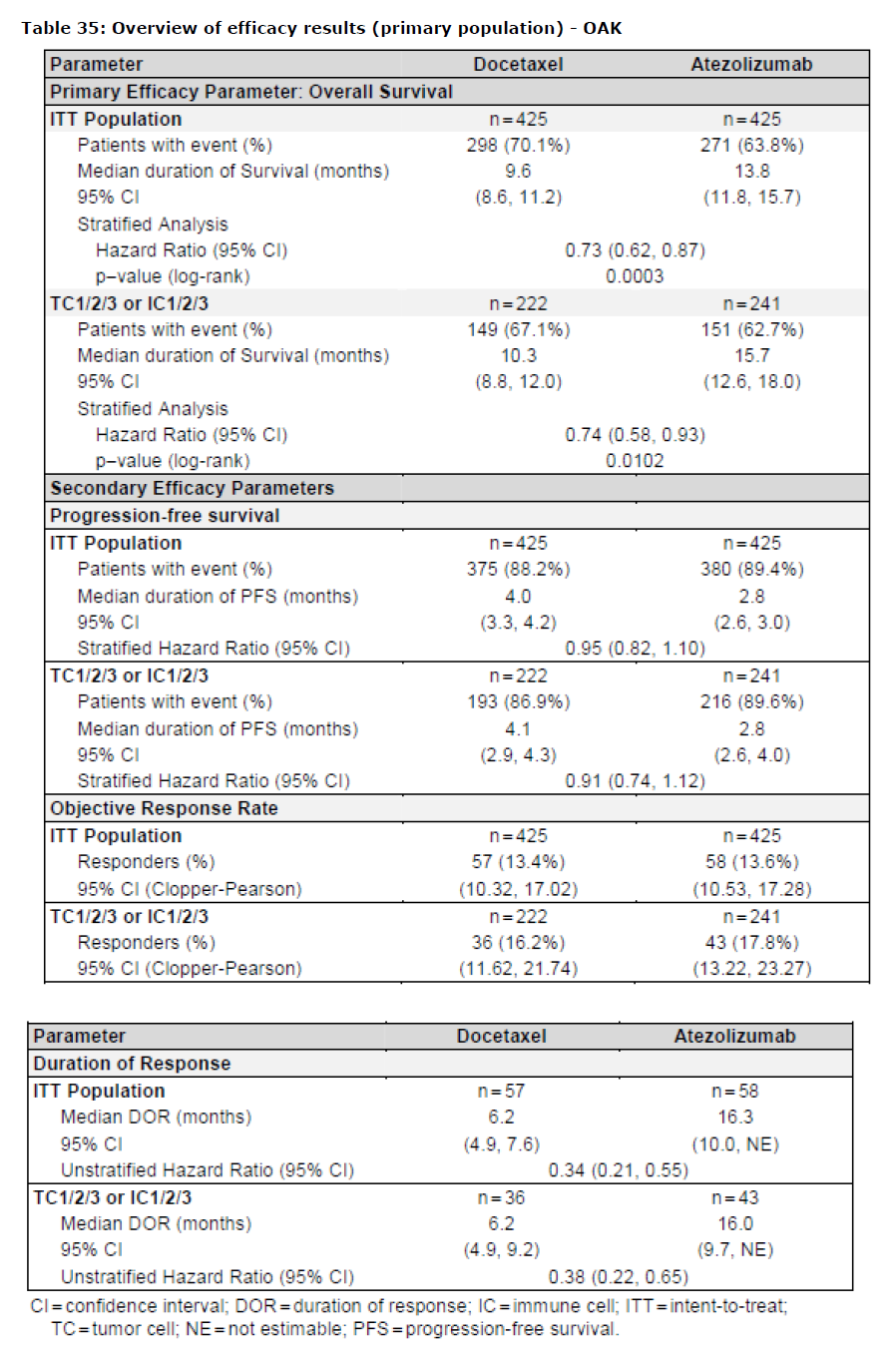
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tabla nº 4. Variables empleadas en el ensayo clínico: Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously  treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre,open-label, phase 2 randomised controlled trial | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Supervivencia global (SG) | SG se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte. | Final |
| Variable secundaria a | Tasa de respuesta Objetiva (ORR) | Se define como la proporción de todos los sujetos asignados al azar cuya mejor respuesta global desde el inicio es o bien una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1,1. | Intermedia |
| Variable secundaria b | Supervivencia libre de progresión(SLP) | SLP se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada (por RECIST 1.1) o la muerte debido a cualquier causa. | Intermedia |
| Variable secundaria c | Duración de la respuesta | Se define como tiempo entre una respuesta objetiva hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada (por RECIST 1.1) o la muerte debido a cualquier causa. | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Seguridad | La seguridad se evaluó por medio de evaluaciones de la incidencia de eventos adversos, que eran graduadas con el uso del NationalCancerInstitute Common Terminology Criteria for Adverse  Events, version 4.0.  Efectos adversos (con posibles causas inmunológicas) se agruparon según categorías preestablecidas. | Final |

**5.2.a Resultados de los ensayos clínicos**

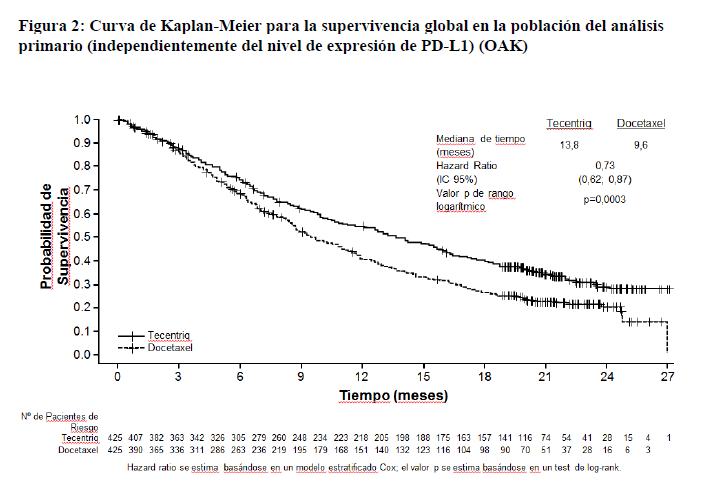
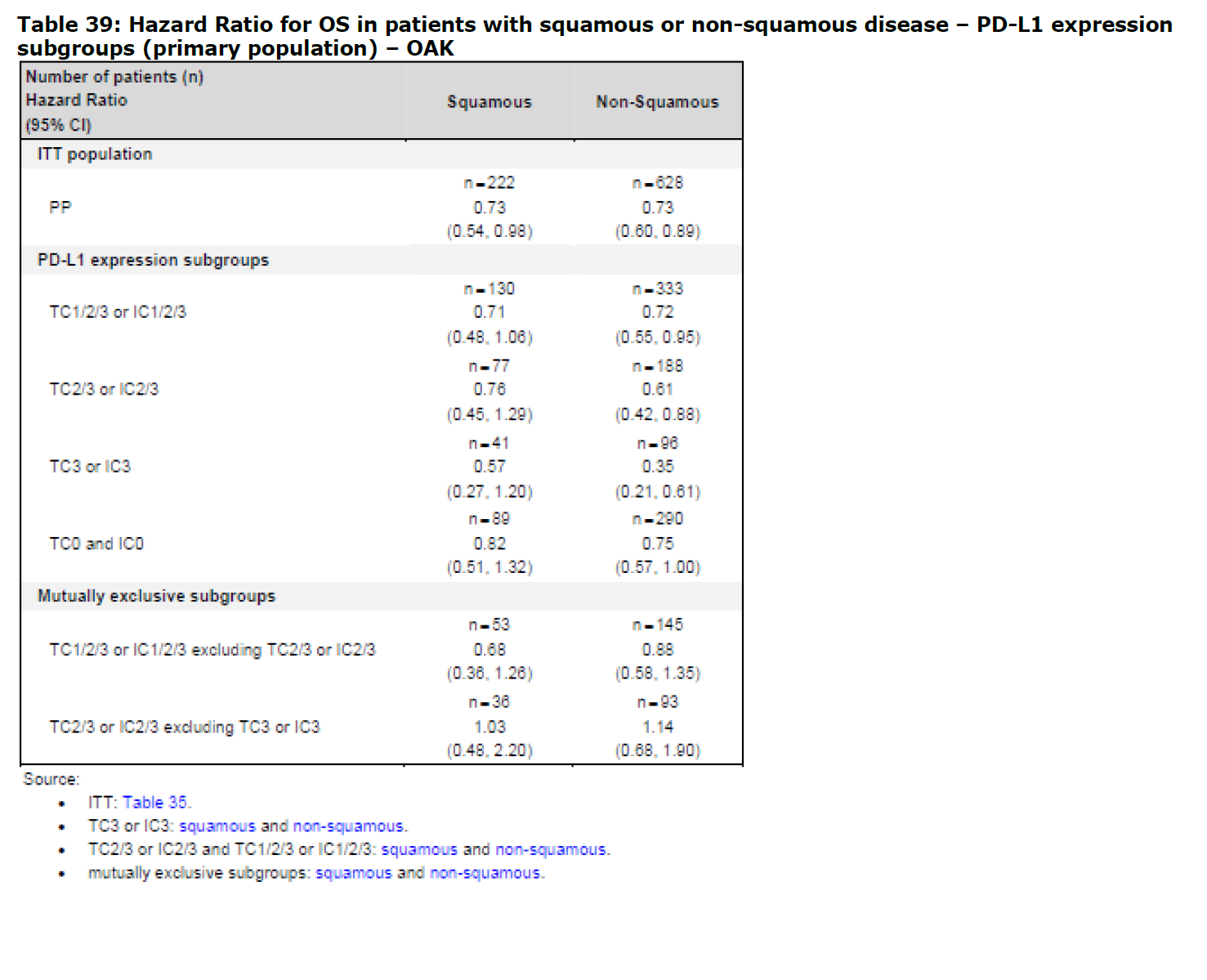
**1.- OAK (NCT02008227):**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla nº 5.*** Atezolizumab versus docetaxel in patients with previouslytreated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3,open-label, multicentre randomised controlled trial | | | | | |
| -**Nº de pacientes:** 850 pacientes (análisis primario), aunque se han reclutado hasta 1225.  **-Diseño:** Ensayo de fase III, internacional, aleatorizado 1:1, no ciego. La aleatorización se estratificó por el estado de expresión de PD-L1 en CI, por el número de regímenes previos de quimioterapia, y por histología. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir atezolizumab o docetaxel  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:   * **Brazo Experimental**: Atezolizumab 1200 mg vía intravenosa cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada o interrupción debido a la toxicidad. El tratamiento se podía continuar a pesar de la progresión si el investigador interpretaba beneficio clínico en el paciente * **Brazo control:** Docetaxel 75mg/m² en perfusión intravenosa cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada o interrupción debido a la toxicidad. No se permitió *crossover* al tratamiento experimental   **-Criterios de inclusión:**  1. Hombres y mujeres ≥ 18 años de edad.  2. Estado funcional medido por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1.  3. Los pacientes con diagnóstico histológico o documentado citológicamente de CPNM de células escamosas o no escamosas que se presentan con enfermedad en estadio IIIB / IV  4. Recurrencia o progresión de la enfermedad durante / después de un régimen de quimioterapia basado en doblete de platino para la enfermedad avanzada o metastásica. Los pacientes con mutación EGFR o traslocación ALK debían haber sido tratados también con inhibidor de tirosin kinasa.  **-Criterios de exclusión:**  1. Pacientes con metástasis en el SNC activas. Los sujetos son incluidos si las metástasis son supratentoriales asintomáticas.  2. Pacientes con historia de enfermedad autoinmune  3. Terapia previa con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anticuerpos anti- CTLA-4(Incluyendo Ipilimumab o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a células Tco-estimulación o vías de control).  4. El tratamiento previo con Docetaxel.  **-Pérdidas:** 2050 pacientes fueron seleccionados para el ensayo, siendo finalmente aleatorizados únicamente 1225 (613 en la cohorte de atezolizumab, y 612 en la de docetaxel) de los 825 pacientes excluídos, 612 no cumplían los criterios de inclusión, o cumplían alguno de exclusión, 56 se retiraron del ensayo, 34 fallecieron, 20 progresaron, 5 sufrieron efectos adversos, a 2 se les perdió durante el seguimiento y 61 por otras causas.  Para los datos preliminares de eficacia, se realizó un corte con 425 pacientes en cada grupo, de los que se extraen los datos.  **- Tipo de análisis:** Por intención de tratar.  **- Cálculo de tamaño muestral:** Se diseña inicialmente para reclutar 850 pacientes, el tamaño se incrementa posteriormente hasta 1300 para tener potencia suficiente para comparar pacientes con alta expresión de PD-L1. El tamaño de muestra finalmente es de 1225 pacientes. Estas modificaciones estaban preespecificadas en el protocolo y fueron consecuencia de los resultados obtenidos en el estudio POPLAR. El análisis primario de eficacia se realiza en los 850 primeros pacientes aleatorizados. | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Docetaxel***  ***(n= 425)*** | ***Atezolizumab (n=425)*** | **Diferencia medianas *(IC95%)*** | ***p*** | ***NNT***  ***(IC 95%)*** |
| *Resultado principal*   * *Supervivencia global (meses)* | 9,6 [IC95% 8,6-11,2] | 13,8 [IC95% 11,8-15,7] | 4,2 (3,2- 4,5)  HR:0,73 [0,62-0,87 | P<0,001 | - |
| *Resultados secundarios de interés:*   * *Tasa de respuesta objetiva* * *Supervivencia libre de progresión* * *Mediana de duración de la respuesta* | 13,4% (IC95%, 10,32- 17,02)  4.0 meses (IC 95%, 3.3-4.2)  6,2  (4,9 a 9,2) | 13,6% ( IC95%,10,53- 17,28)  2,8 meses (IC 95%, 2.6-3.0)  16,3 meses  (10.0 a -NA) | 0,24 %( IC 95% -4,36-4,83)  1,2 meses  HR= 0,93 (IC95%, 0,81- 1,08)  10,1 meses  HR=0,34 (IC95% 0.21-0.55) | P=0,92  P=0,36  - | n.s.  n.s.  - |

Análisis de subgrupos según expresión de PD-L1 (tablas tomadas del EPAR)



Análisis de subgrupos según histología escamosa vs no escamosa (tablas tomadas del EPAR)



\*Figuras tomadas de informe EPAR de la EMA31



Se observó una mejoría en la SG con atezolizumab en comparación con docetaxel en ambos grupos de pacientes, en pacientes con CPNM no escamoso (hazard ratio [HR] de 0,73, IC 95%: 0,60, 0,89; mediana de SG de 15,6 frente a 11,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente) y en pacientes con CPNM escamoso (HR de 0,73, IC 95%: 0,54; 0,98; mediana de SG de 8,9 frente a 7,7 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente). La mejora en SG observada fue consistente con la demostrada a través de los subgrupos de pacientes incluyendo aquellos con metástasis cerebrales al inicio (HR de 0,54, IC 95%: 0,31; 0,94; mediana de SG de 20,1 frente a 11,9 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente) y pacientes que nunca fueron fumadores (HR de 0,71, IC 95%: 0,47; 1,08; mediana de SG de 16,3 frente a 12,6 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente).

Para valorar el análisis de subgrupos basado en el nivel de expresión PD-L1, se ha calculado la significación estadística del subgrupo con expresión ≥ 10% en relación a los otros: p de interacción = 0,0682 (respecto al grupo ≥ 5%), y p=0,0168 (respecto al de <1%). Los resultados de todos los subgrupos de niveles de expresión PD-L1 son consistentes con el resultado global del estudio, aunque el beneficio de atezolizumab frente a quimioterapia con docetaxel es más probable en el primer subgrupo.

En este punto, descartamos el falso positivo, ya que se trata de un análisis pre-especificado y, además, es plausible biológicamente la hipótesis de que un fármaco cuya diana es el PD-L1, tenga un mayor efecto en pacientes con mayor expresión de dicha molécula. La consistencia también es apropiada, ya que tanto en los ensayos pivotales de atezolizumab, así como de otras inmunoterapias, el nivel de expresión influye en la respuesta.

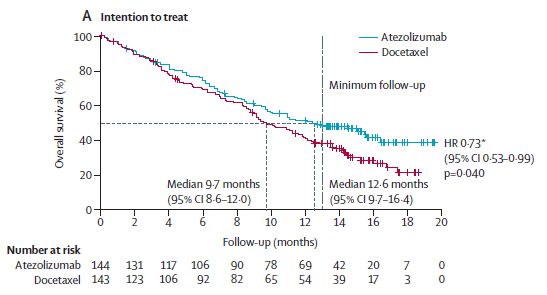
Sin embargo, los pacientes con mutaciones de EGFR no mostraron mejoría en la SG con atezolizumab en comparación con docetaxel (HR de 1,24, IC 95%: 0,71; 2,18; mediana de SG de 10,5 frente a 16,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente).

Atezolizumab prolongó el tiempo hasta el deterioro del dolor referido por el paciente en el pecho medido por la escala EORTC QLQ-LC13 en comparación con docetaxel (HR de 0,71, IC 95%: 0,49; 1,05; (sin significación estadística, por estar comprendido el 1 en el intervalo, aunque podría existir una tendencia); la mediana no se alcanzó en ninguno de los dos brazos). El tiempo hasta el deterioro en otros síntomas del cáncer de pulmón (p.ej. tos, disnea, y dolor de brazo/hombro) medido por la escala EORTC QLQ-LC13 fue similar entre atezolizumab y docetaxel. Estos resultados deben ser interpretados con cautela debido al diseño abierto del estudio.

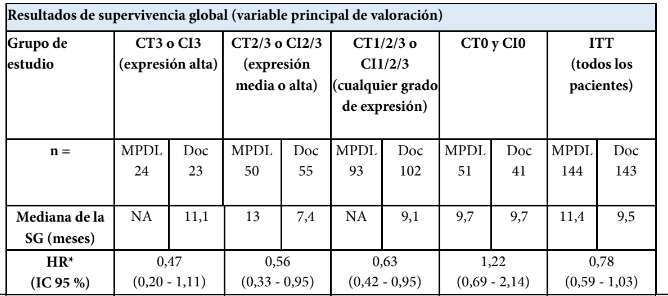
**2.- POPLAR (NCT01903993):**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla nº6:*** *Fehrenbacher,L; Spira, A; Ballinger, M; Kowanetz, M; Vansteekiste, J; Mazieres, J, et al.* ***Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR).****Lancet, 30 April 2016*(32) | | | | | | |
| **-Nº de pacientes**: 142 en la cohorte de atezolizumab y 135 en el control (docetaxel), y 10 pérdidas. Total 287  -**Diseño**: Estudio de fase 2, abierto, aleatorizado, controlado. Se estratificó la aleatorización según el estado de expresión de PD-L1 en CI, por el número de regímenes de quimioterapia previos y por histología  **-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control**:  • Brazo Experimental: Atezolizumab 1200 mg vía intravenosa cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada o interrupción debido a la toxicidad. El tratamiento se podía continuar a pesar de la progresión si el investigador interpretaba beneficio clínico en el paciente  • Brazo control: Docetaxel 75mg/m² en perfusión intravenosa cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada o interrupción debido a la toxicidad. No se permitió crossover al tratamiento experimental.  **-Criterios de inclusión**:  1. Tener un ECOG de entre 0 y 1.  2. Tener enfermedad medible por los criterios RECIST v. 1.1  3. Tener una adecuada función hematológica y orgánica.  -**Criterios de exclusión**:  1. Presencia de metástasis activas o no tratadas en el sistema nervioso central.  2. Historia clínica de neumonitis, enfermedad viral o autoinmune crónica.  3. Tratamiento previo con docetaxel, fármacos agonistas del CD 137, antagonistas del CTLA-4, antagonistas PD-L1, o agentes anti-anticuerpos PD-L1 o fármacos que intervengan en la vía de señalización celular de este.  **-Pérdidas**: Se realizó un screening de 527 pacientes, de los cuales 240 no cumplieron los criterios de inclusión o cumplían alguno de exclusión (56 tenían metástasis, 47 no cumplían los requisitos para una correcta valoración histológica, 31 tenían algún tipo de deficiencia hematológica u orgánica, y 106 por otras razones). Se reclutaron un total de 287 pacientes, de los cuales se perdieron 2 pacientes en la cohorte de atezolizumab, y 8 en el control. Quedaron así las dos cohortes de 142 y 135 pacientes, respectivamente.  -**Tipo de análisis**: Análisis por intención de tratar  -**Cálculo de tamaño muestral**: Para la variable primaria supervivencia global (OS), el análisis por intención de tratar se realizó cuando ocurrieron 173 muertes, usando un alfa del 4,88%. Se calculó que con un alfa del 5%, se asumirían 180 muertes, con una potencia estadística del 82,3% otorgando un HR de 0,65 asumiendo que las muertes se produzcan de manera exponencial. | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Docetaxel***  ***N=135*** | ***Atezolizumab***  ***N=142*** | **Diferencia de medianas** | **P** | **NNT** |
| *Resultado principal*   * *Supervivencia global (meses)* | 9,7(IC95%, 8,6 – 12,0) | 12,6(IC 95%, 9,7- 16,4) | 2,9 meses  HR=0,73 (IC95% 0,53-0,99) | P=0,04 | - |
| *Resultados secundarios de interés*:  *-Tasa de respuesta objetiva (ORR)*  *-Supervivencia libre de progresión (meses)*  *-Duración de la respuesta*  *(meses)*  *+Resultados SG por subgrupos*   * *TC3/IC3* * *TC2/3 o IC2/3* * *TC1/2/3 o IC1/2/3* * *TC0/IC0* | 15% (21)  3 meses  7,2 (IC95% 5,6–12,5)  11,1 (IC95% 6,7-14,4)  7,4 (IC95% 6,0-12,5)  9,2 (IC95% 7,3–12,8)  9,7 (IC95% 8,6–12,0) | 15% (21)  2,7 meses  14,3 (CI95% 11,6-NA)  15,5 (IC95% 9,8-NA)  15,1 (IC95%8,4–NA)  15,5 (IC95% 11,0–NA)  9,7 (IC95% 6,7–12,0) | NA  HR 0·94 (IC95% 0,72–1,23)  7,1 (IC95% 10,0-NA)  0,49 (IC95% 0,22–1,07)  0,54 (IC95% 0,33–0,89)  0,59 (IC95% 0,40–0,85)  1,04 (IC95% 0,62–1,75) | 0,068  0,014  0,005  0,871 |  |

Estudio fase II, multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, controlado, que se llevó a cabo en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que progresaron durante o después de un régimen que contenía platino, independientemente de la expresión de PD-L1. El principal parámetro de eficacia fue la supervivencia global. Un total de 287 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir atezolizumab (1.200 mg mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta pérdida del beneficio clínico) o docetaxel (75 mg/m2 mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad). Se estratificó la aleatorización según el estado de expresión de PD-L1 en CI, por el número de regímenes de quimioterapia previos y por histología. Un análisis actualizado con un total de 200 muertes observadas y un seguimiento de la supervivencia mediana de 22 meses mostró una mediana de SG de 12,6 meses en pacientes tratados con atezolizumab, frente a 9,7 meses en pacientes tratados con docetaxel (HR de 0,69, IC de 95%: 0,52; 0,92). La TRO fue de 15,3% frente a 14,7% y la mediana de DR fue de 18,6 meses frente a 7,2 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente.

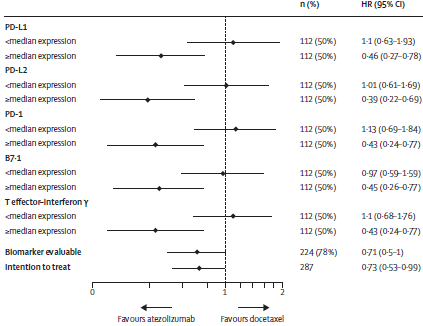


*Figura tomada de Fehrenbacher,L et al. 2016 (32).*

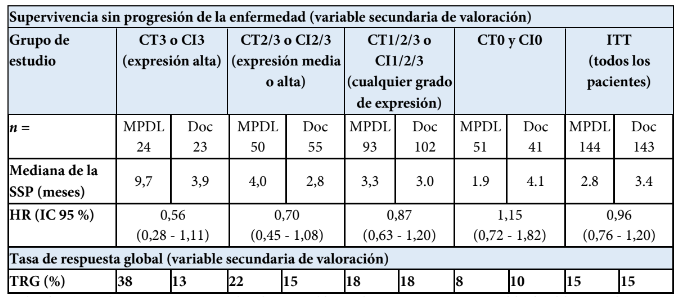


*Figura tomada de Fehrenbacher,L et al. 2016 (32).*

En el análisis por subgrupos, se encontró una fuerte significación estadística entre la expresión de PD-L1 y las supervivencias global, y libre de progresión; así como de otros elementos genéticos implicados en la vía de señalización celular del PD-L1. En concreto, se distingue una alta significación en aquellos tumores que expresan altos niveles de genes asociados al interferón γ.



*Figura tomada de Fehrenbacher,L et al. 2016 (32).*



**5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El análisis principal de eficacia del estudio OAK se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). Para el análisis primario de eficacia se incluyeron un total de 850 pacientes que recibieron atezolizumab (n=425) o docetaxel (n=425). Posteriormente, se incrementa el tamaño hasta 1225 pacientes (modificaciones preespecificadas en el protocolo, a consecuencia de los resultados obtenidos en el estudio POPLAR) para tener potencia estadística suficiente para comparar pacientes con alta expresión de PD-L1. El tamaño de muestra finalmente es de 1225 pacientes.

La asignación aleatoria así como el método de aleatorización parecen adecuados. El seguimiento de los sujetos es exhaustivo.

El ensayo es no ciego, lo cual no afecta a la variable principal, que es SG, aunque sí puede afectar a variables secundarias subjetivas como la calidad de vida y la SLP.

El ensayo POPLAR también se analiza por ITT y presenta las mismas características en cuanto a aleatorización y variables.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

OAK: Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población del análisis primario estuvieron bien balanceadas entre los diferentes brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64 años (rango: 33 a 85), y el 61% de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes eran blancos (70%). Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tuvieron histología no escamosa (74%), el 10% tuvieron mutación EGFR conocida, el 0,2% tuvieron reordenamiento de ALK conocidas, el 10% tuvieron metástasis del SNC al inicio, y la mayoría de los pacientes eran fumadores actuales o previos (82%). El estado funcional ECOG inicial fue 0 (37%) o 1 (63%). El setenta y cinco por ciento de los pacientes recibieron solo un régimen terapéutico previo basado en platino.

El comparador, docetaxel, se considera adecuado pues es el estándar de tratamiento cuando se diseñó el ensayo. Sin embargo hubiera sido deseable tener una comparación directa con las nuevas líneas de tratamiento recientemente aprobadas, como nivolumab, pembrolizumab o nintedanib + docetaxel.

Para la evaluación de la respuesta se ha tenido en cuenta la posibilidad de que existan pseudoprogresiones, asociadas frecuentemente al mecanismo de acción en estudio. Para ello se ha protocolizado una reevaluación mediante criterios RECIST a las 4 semanas de la primera progresión documentada.

Los resultados de SG, con una mediana de seguimiento de 21 meses, fueron favorables para atezolizumab, con un HR de 0,73 (IC95% 0,62-0,87), p=0,0003, siendo la mediana de SG de 13,8 meses (IC95% 11,8-15,7) con atezolizumab y de 9,6 meses (IC95% 8,6-11,2) con docetaxel.

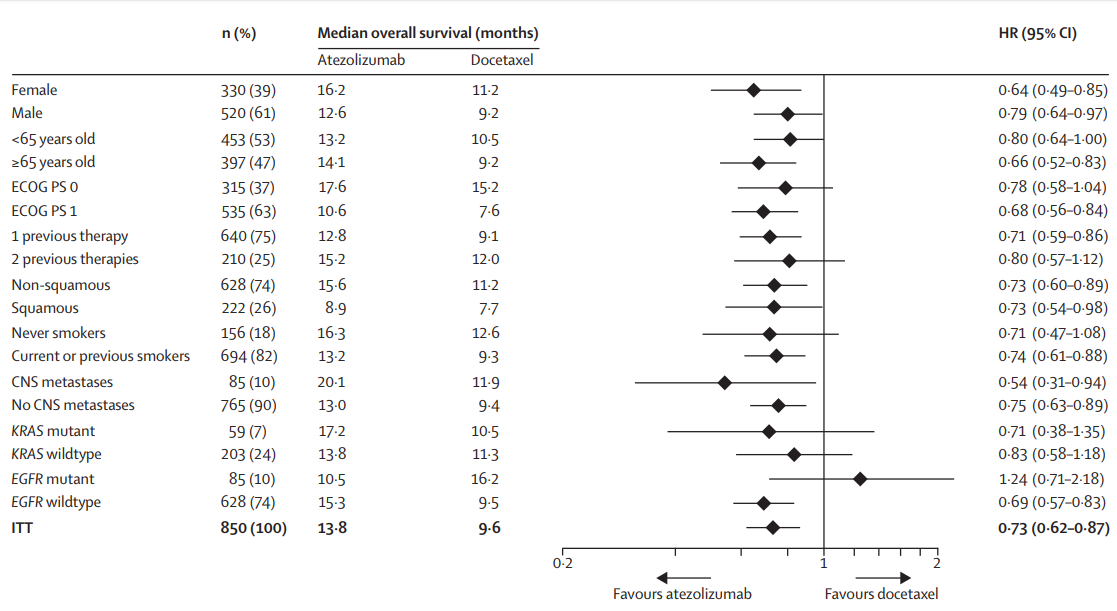
En cuanto a las variables secundarias, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos experimental y control en la SLP con un HR de 0,95 (IC95% 0,82-1,10). La TRO fue similar en los dos brazos de tratamiento, 13,6% con atezolizumab y 13,4% con docetaxel (p=0,9202). El número de respuestas completas fue de 6 (1,4%) entre los tratados con atezolizumab y de 1 (0,2%) con docetaxel. La duración de respuesta fue mayor en los pacientes tratados con atezolizumab con una mediana de 16,3 meses vs. 6,2 meses para docetaxel (HR: 0,34 [IC95% 0,21-0,55]).

Los resultados de SG en los distintos subgrupos según la expresión de PD-L1 fueron consistentes con el global del estudio, demostrando mayor beneficio con atezolizumab, incluido el subgrupo con expresión de PD-L1<1% (CI0 y CT0), que representaba el 45% de la población del ensayo (HR: 0.75 (IC95% 0,59-0,96) con una mediana de SG de 12,6 vs. 8,9 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente. La probabilidad de obtener mayor beneficio con atezolizumab frente a la quimioterapia con docetaxel parece aumentar en los subgrupos con una mayor expresión de PD-L1.

No se detectaron diferencias relevantes en la SG en los resultados del análisis por subgrupos según la histología. En los pacientes con histología no escamosa el HR era de 0,73 (IC95% 0,60-0,89) siendo la mediana de SG de 15,6 vs. 11,2 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente. En los pacientes con tumores de histología escamosa la mediana de SG fue de 8,9 meses para atezolizumab y de 7,7 meses para docetaxel con una HR de 0,73 (IC95% 0,54-0,98).

Respecto al resto de subgrupos analizados (sexo, edad, estado funcional,, metástasis cerebrales , KRAS, mutación EGFR y líneas previas de tratamiento), los resultados muestran un mayor beneficio en SG con atezolizumab comparado con docetaxel en la mayoría de los subgrupos, incluido el subgrupo de pacientes sin antecedentes de consumo de tabaco (n=156), aunque en este caso las diferencias no fueron estadísticamente significativas (HR 0,71 [IC 95% 0,47-1,08]). Los resultados de todos los subgrupos de niveles de expresión PD-L1 son consistentes con el resultado global del estudio. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con mutación de EGFR (n=85), el beneficio parece inclinarse a favor de docetaxel, con un HR de 1,24 [IC 95% 0,71-2,18, y una diferencia de medianas en SG de 16,2 meses frente a 10,5 meses para atezolizumab]. (No consideramos su estudio al no ser estadísticamente significativo).

Los resultados de HR correspondientes a cada subgrupo de pacientes se muestran en la siguiente tabla, tomada del estudio OAK.



POPLAR

En cuanto a las características basales, los pacientes incluidos en el estudio tenían una mediana de edad de 62 años (36-84), el 59% eran hombres, la mayoría de raza blanca (79%), fumadores o ex fumadores (80%) y presentaban, en su mayoría un tumor de histología no escamosa (66%), en estadio metastásico (96%) y habían recibido una única línea de tratamiento (66%).

El análisis de la variable primaria, SG, tras una mediana de seguimiento de 22 meses, cuando se había producido ya cerca del 70% de eventos, muestra superioridad de atezolizumab sobre docetaxel con un HR de 0,69 (IC 95% 0,52-0,92) y medianas de SG de 12,6 meses y 9,7 meses en los brazos experimental y control respectivamente.

La TRG en el brazo de atezolizumab fue del 15,3%, con una duración mediana de la respuesta de 18,6 meses comparado con docetaxel donde la TRG y la duración de la respuesta fueron respectivamente del 14,7% y 7,2 meses.

En el análisis de subgrupos de SG de acuerdo a la expresión de PD-L1, el beneficio mayor de atezolizumab sobre la quimioterapia se mantiene en todos los casos, si bien en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 < 1% (CI0 y CT0; n= 92) no se alcanzó la significación estadística (HR 0,88 [IC 95% 0,55-1,42]). Los resultados fueron también similares en los subgrupos de histología no escamosa (n=190; HR 0,69 [IC 95% 0,49-0,98]) y escamosa (n=97; HR 0,66 [IC 95% 0,41-1,05]). El efecto de atezolizumab es independiente del sexo, edad y ECOG, pero parece que es significativamente mejor que docetaxel en los pacientes que lo reciben en segunda línea, no encontrándose diferencias si el tratamiento es recibido en tercera línea. El estudio no presenta potencia estadística suficiente para resolver estas diferencias

En cuanto a la SLP, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos experimental y control (HR 0,95 [IC 95% 0,82-1,10]), con medianas de SLP de 2,8 meses (IC 95% 2,6-3,0) y 4 meses (IC 95% 3,3-4,2).

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Utilizando la escala combinada de relevancia clínica de nuevos medicamentos en oncología de Expósito et al; 2003(33), y la escala de calidad de la evidencia modificada (tomada de Ferguson et al; 2000)(34), otorgamos al fármaco un nivel relevancia clínica B-1 (Entre 3 y 6 meses de mejora en la supervivencia global, con mejora en la calidad de vida, dada la disminución de efectos adversos en comparación con docetaxel, y con un ensayo clínico de buena calidad, el OAK)

|  |
| --- |
| **Tabla 7. Relevancia clínica de los resultados de efectividad en Oncología.** Escala de efectividad y de la calidad de la evidencia ( Expósito J 2003)33 |
| ***Efectividad \****  A: Prolongación de SM > 9 meses y mejora en la QoL  B: Prolongación de SM 3-6 meses y mejora en la QoL  C: Mejora en la QoL sin cambio en la SM  D: No impacto en SM y mínimo impacto en QoL |
| Escala de calidad de la evidencia. \*\* 1.- Metanálisis o, al menos, un ECC de buena calidad (aleatorizado y de tamaño muestral> 300).  2.,- Un ECC de buena calidad (tamaño muestral< 300) y soportado por datos de estudios de Fase II.  3.- Uno o varios estudios Fase II publicados en revistas indexadas en los repertorios explorados.  4.- Único estudio Fase II ó III publicados como resúmenes de congresos o información interna de laboratorio farmacéutico.  5.- Otras fuentes. |
| SM: mediana de supervivencia; QoL: calidad de vida; ECC: ensayo clínico controlado  \* Tomada de FergusonJSJ.(34) (1).  \*\* Tomada del mismo autor, con modificaciones. |
| -J Expósito, J Hernández, A Fernández, E Briones: Evaluación de las prácticas y del coste efectividad de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos avanzados. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Informe de Evaluación 2/2003)(33)  -Ferguson JSJ, Summerhayers M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatment for advanced cancer: and approach to priorization. Br J Cancer 2000; 83: 1268-1273.(34) |

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No hemos encontrado evidencias de ensayos clinicos “head to head” entre atezolizumab con otros fármacos, que justifiquen su consideración como equivalente terapéutico.

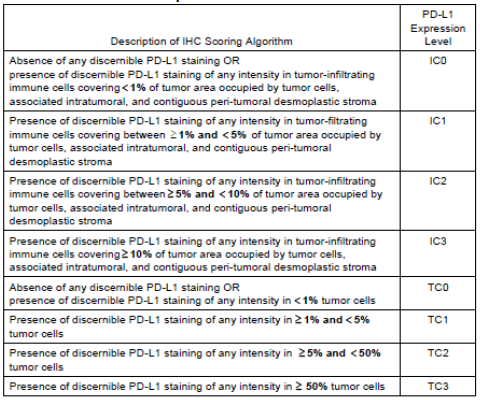
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Se han analizado los ensayos clínicos de fármacos que podrían ser catalogados como ATE, en concreto nivolumab y pembrolizumab. Sin embargo, dadas diferencias en las poblaciones basales de los estudios, no creemos que los datos de supervivencia global puedan ser comparables. Además, en los ensayos con nivolumab, existen diferencias notables en el HR entre la histología escamosa y la no escamosa, lo que no ocurre con el atezolizumab. Más próximo se encontraría en características de la población basal al pembrolizumab. En concreto, en el subgrupo de pacientes con TC3/IC3. Son necesarios más estudios en profundidad para valorar la catalogación como ATE.

**5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas 31,35**

Se describe en el informe EPAR el ensayo para la determinación de la expresión de PDL1 por parte de las células tumorales (TC), o bien de los linfocitos que infiltran el microambiente tumoral (IC).

El ensayo utiliza una inmunohistoquímica anti PD-L1 específica, y se denomina SP142 IHC (Nombre comercial: VENTANA PD-L1 (SP142) Assay), comercializado en exclusiva por Roche diagnostics. En función del resultado, clasifica tanto la expresión de PD-L1 en TC como en IC, como se describe en la siguiente tabla:



Las medidas se realizaron en ambos estudios (POPLAR y OAK) en la muestra basal.. El test diagnóstico acredita una reproducibilidad cercana al 100%, y una precisión del 96%. Es de uso completamente aplicable en práctica clínica habitual.

**º5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones**

**5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas**

Dada la reciente comercialización del fármaco, no se han encontrado.

**5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)**

**5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas**

No se han encontrado.

**5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia**

No procede

**5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

**5.4.1 Guías de Práctica clínica**

Ver apartado 3.2b (17,18,19), en el que se resumen las opciones de tratamiento propuestas por las sociedades americana y europea de oncología médica.

**5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes**

A nivel nacional:

**Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS (IPT, 25/2018. V1, fecha de publicación: 25 de julio de 2018):** concluye que atezolizumab ha demostrado superioridad a docetaxel, y que este beneficio parece ser aumentar a mayor expresión de PD-L1, con un mejor perfil de seguridad. El perfil de eficacia y seguridad de atezolizumab no parece diferente al de los inhibidores de PD-L1, nivolumab y pembrolizumab, por lo que podrían considerarse alternativas de tratamiento, teniendo en cuenta que pembrolizumab carece de evidencia en pacientes con PD-L1 <1% y nivolumab no presenta beneficio en pacientes con PD-L1<1% y factores de riesgo para mal pronóstico. La elección entre atezolizumab y el resto de alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

**Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM):** informe de posicionamiento de Atezolizumab, en el que se recomienda la aprobación de Atezolizumab para el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han progresado a una primera línea de tratamiento basada en platino, independientemente de la histología (epidermoide o no epidermoide) y de la expresión de PD-L1 (en células tumorales o inmunes infiltrantes en el tumor). En los casos en que existan mutaciones activadoras de EGFR o translocaciones de ALK los pacientes deben haber recibido también un inhibidor de tirosina quinasa específico y quimioterapia antes de recibir tratamiento con atezolizumab. (Consultado el 14/04/18)(36)

Otros países:

**+Alemania** (IQWIG Consultado el16/12/2017): Actualmente en desarrollo, con código [A17-50]

**+Australia** (NPS-RADAR Consultado el16/12/2017): Sin ningún resultado.

**+Escocia** (SMC, Consultado el16/12/2017): Únicamente figura indicado para CU.

**+Reino Unido** (NICE): Con fecha 14/06/17, se publica un informe de evaluación.(37) En él se resumen los datos más relevantes de los ensayos clínicos, y se pone de manifiesto la disconformidad con no incluir el pembrolizumab como comparador directo en los tumores que expresan PD-L1, así como con la combinación Nintedanib-Docetaxel.

Como conclusión, el informe recomienda NO incluir en guía farmacoterapéutica, dado que su coste resulta demasiado elevado incluso para una terapia de fin de vida (EoL).

+**Canadá** (CADTH, Consultado el16/12/2017): Actualmente en desarrollo.

**5.4.3 Opiniones de expertos**

En un reciente artículo (Vansteenkinste et al.)38, recogen los datos de eficacia de Atezolizumab, y se discute acerca del posible uso futuro del fármaco en primera línea de tratamiento, así como de la necesidad o no de estratificar a los pacientes según la expresión de PDL-1.

Rossi et al.39, ponen en discusión todas las nuevas opciones de segunda línea para el tratamiento del CPNM, centrándose más en que, si bien no se consiguen desarrollos espectaculares en SG, sí que se consigue mejorar la calidad de vida del paciente, reduciendo enormemente los EA de los tratamientos.

Sgambato et al.40 centran un interesante artículo sobre el uso de la inmunoterapia en pacientes oncológicos ancianos, poniendo de manifiesto el desconocimiento que se tiene de la inmunoterapia en este grupo demográfico concreto.

**5.4.4 Otras fuentes.**

Sin información adicional en fuentes de consulta como uptodate o checkthemeds.

|  |
| --- |
| **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.** |

**6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica**

Para la evaluación y discusión de la seguridad clínica, nos apoyamos en los datos publicados en el informe EPAR, que contiene datos de un total de 2160 pacientes pertenecientes a varios ensayos clínicos. En estos se incluyen tanto la indicación de CPNM (1636; 75.7%), en los estudios OAK, BIRCH, POPLAR, FIR y PCD4989g; como la de carcinoma uroterial de vejiga (524; 24.3%), con los estudios Imvigor y la cohorte de carcinoma urotelial del PCD4989g.

No se han encontrado datos de seguridad adicionales en fuentes secundarias.

**6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos24,31**

Un 94,5% (n=2061) del total de los pacientes estudiados reportó algún tipo de EA de cualquier grado durante el tratamiento, si bien sólo el 66.5% (n=1437) del total pudieron relacionarse directamente con el tratamiento.

De estos EA, la mayoría fueron de intensidad leve-moderada (grados 1 y 2 de la NCI-CTCA), siendo el 43,9% de grado 3-4; y sólo el 14,0% (n=302) del total fueron efectos adversos de grado 3-4, que pudieran relacionarse directamente con el tratamiento.

El manejo de los EA generalmente no requirió **retirada** (n=143; 6,6%); aunque sí **modificación de la dosis o interrrupción** temporal del tratamiento (n=597; 27,6%). Los datos fueron consistentes entre la cohorte de carcinoma urotelial y de pulmón.

En el total de pacientes analizados, los EA más reportados por los pacientes fueron: de nivel general (67,6%); gastrointestinal (57,1%); respiratorio (51,9%); musculoesquelético (47,5%); metabólico (41,3%); cutáneo (33,5%) o nervioso (31,2%).

**Los EA concretos de cualquier grado más reportados fueron**: fatiga (35,3%), hiporexia (25,3%), tos (22,8%), náuseas (22,5%), disnea (21,3%), resfriado (18,9%), diarrea (18,5%), fiebre (18,1%), vómitos (14,8%), artralgia (14,2%), dorsalgia (14,0%), astenia (13,7%), anemia (13,4%), prurito(11,3%), rash (10,5%), cefalea (10,0%), edema periférico (10,0%), ITU (9,0%), dolor abdominal (7,1%), hipercreatinemia (5,0%) y hematuria (4,3). Todos los EA estuvieron balanceados entre ambas cohortes según patología, a excepción de las que afectan al tracto genitourinario, mucho más frecuentes en la cohorte de CU, y sólo la disnea fue superior en el CPNM.

**Teniendo en cuenta sólo los efectos adversos graves (grados 3-4**), los más reportados (>2%) fueron: disnea (3,6%), anemia (3,8%), fatiga (3,3%), hiponatremia (2,8%) y neumonía (3%).

**Las reacciones infusionales** (ocurridas como máximo en 24 tras la dosis); se dieron en un 14,3% de pacientes, siendo sólo en un 1,0% de ellos de grado 3-4; y principalmente fueron a nivel respiratorio (disnea, resfriado y fiebre).

**Los EA potencialmente relacionados con el fármaco por causa inmunológica**, se observaron en un 25,4% de los pacientes (n=549), siendo el 83,8% (n=460), de grado 1-2. De los 89 restantes con grado 3-4, uno falleció por neumonitis. Los más frecuentes (cualquier grado) fueron las reacciones infusionales (14,3%), hipotiroidismo (4,7%), diabetes mellitus (3,8%), neumonitis (3,1%), hipertiroidismo (1,7%), y colitis (1,1%).

**Se detectaron anticuerpos** anti-atezolizumab en un 31,11% (n=1222) del total de pacientes estudiados, y no se detectó en ellos significación en cuanto a incidencia de EA, retirada ni modificación de dosis o retrasos.

**La mortalidad** al cierre de los estudios de seguridad era del 57.8% (n=1248), ocurriendo el 80.7% de ellas (n=1007), después de pasados 30 días tras el cese del tratamiento con atezolizumab. De estas muertes, un 6.65% (n=81) se relacionaron a un EA (algo mayor en la cohorte de CPNM), aunque la mortalidad relacionada directamente con EA producidos por el tratamiento (grado 5), se dio en 4 casos (0,2%). El orígen de estos EA fue generalmente infeccioso, cardiaco, y respiratorio.

El 85% (n=1062) del total de fallecimientos, se debió a la progresión de la patología de base (UC ó CPNM).

En las tabla adjuntas se exponen las incidencias comparadas de efectos adversos en los estudios pivotales, en este caso únicamente se incluyen los datos de los ensayos en CPNM.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Referencia:Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK)***  Rittmeyer, A; Barlesi, F; Waterkamp, D; Park, K; Ciardiello, F; Von Pawel, J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK). Lancet, 12 December 2016 | | | | | |
| *A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial.* | | | | | |
| **Resultados de seguridad (EA en >10% de pacientes)** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Atezolizumab***  ***N=609*** | ***Docetaxel***  ***N=578*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *-EA de cualquier grado*  **-EA grado 3-4**  **-EA que provoca retirada**  **-EA que provoca modificación de dosis/ retraso)**  **-Alopecia**  **-Fatiga**  **-Hiporexia**  **-Anemia**  **-Náuseas**  **-Diarrea**  **-Astenia**  **-Neutropenia**  **-Mialgia**  **-Neutropenia febril**  **-Estomatitis**  **-Neuropatía periférica** | *94,1% (573)*  **36,3% (227)**  **7,6% (46)**  **25,0% (152)**  **0,5% (3)**  **14,3% (87)**  **8,5% (52)**  **3,9% (24)**  **8,7% (53)**  **7,7% (47)**  **8,4% (51)**  **1,1% (7)**  **3,4% (21)**  **0% (0)**  **2,1% (13)**  **1,0% (6)** | *96,0% (555)*  **53,6% (310)**  **18,7% (108)**  **36,3% (210)**  **34,3% (198)**  **30,6% (177)**  **20,1% (116) 19,7% (114)**  **19,4% (112)**  **18,9% (109)**  **16,6% (96)**  **14,7% (85)**  **14,0% (81)**  **10,6% (61)**  **10,2% (59) 10% (58)** | -1,9% (-4,4% a 0,5%)  *-***16,4% (-22,0% a -10,8%)**  **-11,1% (-14,9% a -7,3%)**  **-11,4%(-16,6% a -6,2%)**  **-33,38% (-37,7% a -29,9%)**  **-16,3% (-21,0% a -11,7%)**  **-11,5% (-15,5% a -7,6%)**  **-15,8% (-19,4% a -12,2%)**  **-10,7% (-14,6% a -6,8%)**  **-11,1% (-15,0% a -7,03%)**  **-8,2% (-12,0% a -4,5%)**  **-13,6% (-16,6% a -10,5%)**  **-10,6% (-13,7% a -7,4%)**  **-10,6% (-13,1% a -8,0%)**  **-8,1% (-10,8% a -5,4%)**  **-9,0% (-11,6% a -6,5%)** | N.S.  **S.S.**  **S.S.**  **S.S**.  **S.S.**  **S.S.**  **S.S**. **S.S.**  **S.S.**  **S.S**. **S.S.**  **S.S.**  **S.S**. **S.S.**  **S.S.**  **S.S**. | **-6 (-5 a -9)**  **-9 (-7 a -14)**  **-9 (-6 a -16)**  **-3 (-3 a -3)**  **-6 (-5 a -9)**  **-9 (-6 a-13)**  **-6 (-5 a -8)**  **-9 (-7 a -15)**  **-9 (-7 a -14)**  **-12 (-8 a -21)**  **-7 (-6 a -9)**  **-9 (-7 a -14)**  **-9 (-8 a -12)**  **-12 (-9 a -19)**  **-11 (-9 a -15)** |
| *Efectos adversos de especial interés:*  *-Cualquier grado*  *-Grado 3-4* | *30,2% (184)*  *5,1% (31)* | *22,8%(132)*  *2,4% (14)* | *7,4% (2,4% a 12,4%)*  *2,7% (0,5% a 4,8%)* | N.S.  N.S. |  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Referencia:Fehrenbacher,L; Spira, A; Ballinger, M; Kowanetz, M; Vansteekiste, J; Mazieres, J, et al.*** *Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR). Lancet, 30 April 2016* (32) | | | | | |
| A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Atezolizumab***  ***N=142*** | ***Docetaxel***  ***N=135*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *-EA de cualquier grado*  **-EA de grado 3-4**  ***-EA que provocan Retirada***  **-EA que provocan mod/retraso**  *-Fatiga*  **-Hiporexia**  **-Náuseas**  *-Tos*  *-Disnea*  **-Diarrea**  -Resfriado  **-Alopecia**  -Anemia  -Fiebre  -Astenia  -Vómitos  -Artralgia  -Rash  -Insomnio  -Dolor de espalda  **-Dolor musculoesquelético**  **-Mialgia**  **-Neutropenia**  **-Neumonía**  **-Neuropatía periférica** | *96,3% (130)*  **40,1% (57)**  **1,4% (2)**  **10,6% (15***)*  *38,7% (55)*  **34,5% (49**)  **21,8% (31)**  *26,8% (38)*  *26,8% (38)*  **16,9% (24)**  *20,4% (29)*  **2,1% (3)**  *16,2% (23)*  *16,9% (24)*  *9,9% (14)*  *12,7% (18)*  *15,5% (22)*  *10,6% (15)*  *13,4% (19)*  *11,3% (16)*  **13,4% (19)**  **5,6% (8)**  **1,4% (2)**  **10,6% (15)**  **1,4% (2)** | *95,8 (136)*  **52,6% (71)**  **17,8% (24)**  **23,7% (32***)*  *40,0% (54)*  **20,7% (28)**  **33,3% (45)**  *24,4% (33)*  *20,0% (27)*  **28,1% (38***)*  *23,7% (32)*  **38,5% (52)**  *19,3% (26)*  *11,9% (16)*  *16,3% (22)*  *13,3% (18)*  *8,9% (12)*  *11,9% (16)*  *8,1% (11)*  *8,1% (11)*  **5,2% (7)**  **13,3% (18)**  **12,6% (17)**  **3,0% (4)**  **11,9% (16)** | *-0,5% ( -5,1% a 4,1%)*  **-12,5% (-24,1% a -0,8)**  ***-16,4% (-23,1 a -9,6%)***  **-13,1% (-21,9% a-4,4%)**  -1,3% (-12,8% a 10,2%)  ***+13,8% (3,4% a 24,2%)***  ***-*11,5% (-22% a -1%)**  *+2,3% (-8,0% a 12,6%)*  *+6,8% (-3,2% a 12,6%)*  **-11,2 (-21,0% a -1,5%)**  *-3,3% (-13,0% a 44,7%)*  **-36,4% (-44,9% a -27,9%)**  *-3,1% (-12,1% a 5,9%)*  *+5% (-3,2% a 13,3%)*  *-6,4% (-14,4% a 1,5%)*  *-0,7% (-8,6% a 7,3%)*  *+6,6% (-1,0% a 14,3%)*  *-1,3% (-8,7% a 6,1%)*  *+5,2% (-2,0% a 12,5%)*  *+3,1% (-3,8% a 10,1%)*  **+8,2% (1,5% a 14,9%)**  **-7,7% (-14,6% a -0,8%)**  **-11,2% (-17,1% a -5,3%)**  **+7,6% (1,8% a 13,4%)**  **-10,4 (-6,0 a -21,0%)** | N.S  **S.S**.  **S.S**  **S.S**  N.S  **S.S**  **S.S**  N.S  N.S  **S.S**  N.S  **S.S**  N.S  N.S  N.S  N.S  N.S  N.S  N.S  N.S  **S.S**  **S.S**  **S.S**  **S.S**  **S.S** | *-8 (-4 a -126)*  **-6 (-4 a -10)**  **-8 (-5 a -23)**  **7 (30 a 4)**  **-9 (-5 a -96)**  **-9 (-5 a -68)**  **-3 (-2 a -4)**  **12 (68 a 7)**  **-13 (-7 a -121)**  **-9 (-6 a -19)**  **13 (56 a 7)**  **-10 (-6 a -21)** |
| (\*) NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05  Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.[**Pulse aquí.**](http://www.redcaspe.org/)  **-Calculadoras/programas en web GENESIS:**<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm> | | | | | |

Un resultado negativo en el NNH debe interpretarse como una mejora del grupo experimental frente al control en cuanto al perfil de seguridad para ese efecto adverso.

A la vista de los resultados, podemos establecer diferencias entre el estudio de fase 2 y el de fase 3. En el estudio OAK, el Atezolizumab muestra ser significativamente más seguro en prácticamente todos los efectos adversos comunes reportados, salvo en E.A. de cualquier grado reportados y los efectos adversos de especial interés.

En el fase 2 sin embargo, esas diferencias no sólo NO son significativas a favor del Atezolizumab, sino que además lo son en contra en la aparición de dolor musculoesquelético, neumonía e hiporexia. Este punto, que podría parecer una contraposición a los resultados del OAK, puede explicarse por el diseño del propio estudio, ya que la población en torno a 4 veces inferior del estudio POPLAR, puede hacer disminuir la potencia estadística del mismo.

Otros estudios sobre seguridad:

Se han publicado dos metanálisis donde se concluye que es ligeramente superior la incidencia de efectos adversos inmunorelacionados yneumonitis con inhibidores de PD-1 que con inhibidores de PD-L1,

- Khunger et al. Chest 2017(41): Los inhibidores de PD-1/PD-L1, han mostrado actividad clínica significativa en el carcinoma depulmón no microcítico (CPNM). Se han incluido en el trabajo diecinueve ensayos clínicos (12 con inhibidores PD-1 [n = 3.232] y 7con inhibidores PD-L1 [n = 1.806]). Se encontró que los inhibidores decPD-1 tienen una incidencia de cualquier grado deneumonitis mayor en comparación con los inhibidores de PD-L1 estadísticamente significativa (3.6%, IC 95%, 2.4% -4.9% vs1.3%, IC 95%, 0.8% -1.9%, respectivamente; P=0.001). Los inhibidores de PD-1 también se asociaron con mayor incidencia deneumonitis grado 3 o 4 (1.1%, IC 95%, 0-6% -1.7% vs 0.4%, IC 95%, 0% -0.8%; P=0.02).

- Wu et al. Nature Scientific Report 2017(42): En este estudio, un total de 6.360 pacientes de 16 ensayos clínicos de fase II / III seanalizaron para el metanálisis, para evaluar la incidencia global y el riesgo de neumonitis relacionada con inhibidores de PD-1 enpacientes con cáncer. La incidencia de neumonitis durante la inmunoterapia anti-PD-1 fue de 2.92% (IC 95%: 2.18-3.90%) paratodos los grados y 1.53% (IC 95%:1.15-2.04%) para neumonitis de alto grado. En comparación con la quimioterapia de rutina, losinhibidores de PD-1 fueron asociados con un aumento significativo del riesgo de neumonitis. En conclusión, los inhibidores dePD-1 fueron asociados con un mayor riesgo de neumonitis independientemente de la dosis, en comparación con agentesquimioterapéuticos. El riesgo de neumonitis asociado a anti-PD-1 es similar entre Nivolumab y Pembrolizumab.

**6.2 Ensayos Clínicos comparativos.**

No se han realizado.

**6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad**

No se ha encontrado información adicional consultando fuentes secundarias a 16/12/17:

(Institut catalá de farmacologia, checkthemeds, uptodate).

**6.4 Precauciones de empleo en casos especiales 31**

**Edad**:

No se han encontrado diferencias en el perfil de seguridad del fármaco a nivel general en función de la edad (<65 o ≥65 años). Únicamente se han encontrado diferencias significativas en la variable “E.A. que conllevan retraso o cambio en la dosificación”, siendo del 23,7% en <65 años y 27,2% en ≥65 años. No se dispone de datos en niños ni adolescentes.

**Sexo**:

Las diferencias en cuanto a género en el tratamiento con Atezolizumab son controvertidas. Si bien en los pacientes con carcinoma urotelial de vejiga, son las mujeres las que tienen una tendencia levemente más baja a experimentar AE, en el caso del CPNM la situación se invierte, y son ellas las que tienen una mayor tendencia. Si prestamos atención a los efectos adversos de especial interés, aquellos que llevan a la retirada del tratamiento son significativamente más frecuentes en hombres que en mujeres. En cualquier caso, en líneas generales el sexo no supone diferencias en seguridad.

**Raza**:

Del total de pacientes incluídos en los estudios de seguridad, el 84,8% eran caucásicos, 7,7% asiáticos, 2,2% raza negra y 5,3% otros. No se informa de diferencias en seguridad por este motivo.

**Histología**

No se encuentran diferencias significativas entre el 27,63% (n=452) de pacientes con histología escamosa y el 72,37% (n=1184) de pacientes con histología no escamosa.

**Nivel de expresión de PDL-1**:

Los resultados de seguridad estratificados en función de la expresión de PDL-1 (≥1% o ≥5%), son prácticamente idénticos entre todos los subgrupos. Sin embargo, existen diferencias importantes al analizar el subgrupo de pacientes con <1% de expresión. En este subgrupo, los pacientes tienden a tener una menor incidencia y gravedad de EA, en comparación con el grupo de docetaxel.

**Embarazo y lactancia**:

Sin datos. Llegado el caso, debe considerarse la relación beneficio/riesgo de suspender la lactancia, y de utilizar el tratamiento durante el embarazo.

**Sobredosis:**

No se han descrito problemas de sobredosis. Se tiene constancia de dosis máximas de 20 mg/kg sin EA.

**Geografía:**

Los datos son consistentes entre los pacientes de distintas regiones.

**Tabaco:**

Existe una tendencia en el grupo de fumadores actuales o pasados, que tienen una mayor incidencia de EA graves frente a los no fumadores, tanto en carcinoma urotelial como en CPNM.

**Interacciones:**

Dado que Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal, aclarado principalmente por catabolismo debido a enzimas plasmáticas, no se esperan interacciones con medicamentos, salvo con los relacionados con el sistema inmune, dado su mecanismo de acción.

**Conclusiones de seguridad:**

Basándonos en los datos obtenidos de los ensayos pivotales de CPNM, junto con los de los estudios en carcinoma urotelial, podemos asumir que Atezolizumab tiene un perfil de seguridad aceptable y bien descrito, que mejora en prácticamente todos los ítems al comparador directo (docetaxel), y con un perfil similar al de otras inmunoterapias, o incluso mejor en el caso de neumonitis22,23. Ningún subgrupo parece tener una diferencia en cuanto a variables de seguridad que justifique su consideración particular.

El punto conflictivo del atezolizumab, común a las inmunoterapias mediadas por PDL-1, son las reacciones inmunológicas, entre las que podemos destacar el hipotiroidismo y la neumonitis. En cualquier caso, la inmensa mayoría de las reacciones inmunológicas fueron reversibles con la toma de corticosteroides, que fueron necesarios en 78/549 pacientes (14,2%). Únicamente 28 pacientes (1,3%), tuvieron que discontinuar el tratamiento por estos efectos, y 101 (4,7%), retrasar el ciclo o cambiar su dosificación.

|  |
| --- |
| **7. AREA ECONÓMICA** |

**7.1 Coste tratamiento. Coste incremental**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s** | | |
|  | **medicamento** | |
|  | **Atezolizumab 1200mg/20 mL vial (Tecentriq®)** | **Docetaxel 160 mg/80mL vial** |
| **Precio unitario (PVL+IVA) \* (1)** | 4.341,52€ | 182.92€ |
| **Posología** | 1.200 mg/ 21 días (1 vial) | 75mg/m2 /21 días |
| **Coste ciclo (3)** | 4.341,52€ | 182.92€ |
| **Coste tratamiento completo** (4) (5) | 21.056,38€ | 548,76€ |
| **Costes directos asociados \*\* (6)** | 119,30 € | 1072,42 € |
| **Coste global** \*\*\*  o coste global tratamiento/año | 21.175,68 € | 1621,18 € |
| **Coste incremental (diferencial) \*\*\*\* respecto a la terapia de referencia** | **+19.554,50** | (Referencia) |
| \*\*Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores…), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.  \*\*\*Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.  \*\*\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado | | |

1. A fecha 17/04/2018 atezolizumab está comercializado en España. El precio utilizado en el análisis ha sido el utilizado extraído del BOT PLUS43 Un vial de Atezolizumab de 1200 mg/20 mL tiene un coste de adquisición de 4.488,75€, al que hay que aplicar una reducción del 7,5% según el RDL 8/2010 (4.174,54€), y añadir el 4% de IVA; lo que supone un coste final de adquisición de 4.341,52€
2. Precio de docetaxel PVL+IVA, consultado en BOT PLUS43. Cada vial tiene un coste de 182,92 €
3. El coste por ciclo del docetaxel, que se dosifica en función de la superficie corporal, se ha calculado teniendo en cuenta una SC de 1,7 m2 y un peso de 70Kg (2). No reutilización de viales.
4. El coste total del tratamiento completo se ha calculado teniendo en cuenta la mediana de ciclos recibidos con atezolizumab y docetaxel en el ensayo clínico pivotal.
5. Mediana de ciclos: La media de ciclos recibidos tanto de docetaxel como de atezolizumab, no se expresa desglosada en el informe EPAR de la EMA, ni en la propia publicación del estudio OAK, con lo que utilizamos la mediana de ciclos recibidos, extrapolándola del tiempo en tratamiento con cada fármaco, 3,4 meses (4,85 ciclos), en el caso del atezolizumab; y 2,1 meses (3 ciclos) para el docetaxel. Se realizará un análisis de sensibilidad posterior en el que, de manera similar al análisis efectuado por el NICE(37), se extrapolen la media de tratamiento con atezolizumab (7,78 meses) a ciclos recibidos (11,15 ciclos), en meses de 30 días. No seleccionamos este análisis como basal, ya que su cálculo de la media de ciclos recibidos de docetaxel se basa en una estimación propia del NICE, y no está extraída del estudio OAK.
6. Costes directos asociados:

* En primer lugar, pese a la distinta conveniencia de ambos medicamentos (uno se infunde en 30 minutos y otro en 60), se estima en igual coste el hospital de día, ya que en todas las fuentes consultadas, el coste expresa por sesión. La diferencia en el número de infusiones tampoco se tendrá en cuenta dada la amplia variabilidad en el número de ellas.
* Para el cálculo de costes directos asociados, se tuvieron en cuenta los efectos secundarios de mayor impacto económico :

-Cálculo del coste de tratamiento de la **neutropenia inducida por fármacos**, teniendo en cuenta que la atezolizumab producía neutropenia en el 1,1% de los pacientes y docetaxel en un 14,7%. Coste consultado en la página web esalud.oblikue.com44 [Consulta 08/02/2017]. Coste del tratamiento de la neutropenia: 4.766,61€. Para el grupo de tratamiento con atezolizumab🡪52,43€. Para el grupo de docetaxel🡪700,69 €

-Cálculo de **coste de tratamiento de la estomatitis**, en el grupo de pacientes en el brazo de tratamiento el 2,1% desarrolló estomatitis y en el grupo control el 10,2%. Coste consultado en la página web esalud.oblikue.com44, [Consulta 08/02/2017]. Coste de tratamiento de estomatitis🡪3.191,01 €. Coste para el grupo de atezolizumab 🡪67,01€; Para el grupo de docetaxel🡪325,48 €

-Cálculo de coste de tratamiento de la **neuropatía periférica,** en el grupo de pacientes en el brazo de tratamiento el 1% desarrolló NP y en el grupo control el 10%. Coste consultado en la página web esalud.oblikue.com44, [Consulta 08/02/2017]. Coste de tratamiento de neuropatía periférica (grados leves)🡪462,46€. Coste para el grupo de Atezolizumab 🡪4,62€; Para el grupo de docetaxel🡪46,2€

Para realizar la evaluación económica superior, así como la tabla inferior, se han tomado el supuesto de no reutilización de viales (ya que cada paciente utilizará en principio un vial completo de atezolizumab, y prácticamente uno completo de docetaxel (punto 3)).

Los autores advierten que, según los decimales que se consideren, la reproducción de estos cálculos puede variar.

**7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados**

Se dispone de una evaluación farmacoeconómica del NICE37, en la que se muestran censurados gran cantidad de los datos necesarios para la verificación de la evaluación económica. El análisis (de tipo coste-utilidad), muestra los siguientes datos:

En la evaluación, se propone una horquilla de entre £156,450/AVAC (176.560,20€) y £70,531/AVAC (79.597,11€); en función de los distintos modelos utilizados, umbrales que en cualquier caso, exceden los considerados convencionalmente como eficientes.

**7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Coste Eficacia Incremental (CEI)**  **Variables continuas** | | | | | | | |
|  |  | **VARIABLE evaluada** | **Eficacia de Atezolizumab** [IC95%] | **Eficacia de Docetaxel** [IC95%] | **Diferencia de eficacia (IC95%)** | **Coste incremental** | **RCEI (IC95%)** |
| Ritmeyer; A, et al17  (OAK) | Principal | SG | 13,8 (11,8-15,7) meses | 9,6 (8,6-11,2) meses | 4,2 (3,2- 4,5) | 19.554,50€ | Basal: 55.870€  Lím sup: 73.329,39€  Lím inf: 52.145,33€ |
| Fehnrenbacher, L. et al21  (POPLAR) | Principal | SG | 12,6 meses (9,7- 16,4) | 9,7 meses (8,6 -12,0) | 2,9 meses  (1,1-4,4) | 19.554,50€ | Basal: 80.937,5€  Lím sup:213.477,07€  Lí, inf: 53.427,60€ |
| Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1 | | | | | | | |

Según los datos de eficacia del estudio OAK29, y el coste incremental del medicamento calculado, el RCEI basal se situaría en torno a 55.870€, y teniendo en cuenta los intervalos de confianza en los resultados de la eficacia, el intervalo rondaría entre 73.329,39€ y 52.145,33€ por año de vida ganado.

Utilizando los datos de eficacia del ensayo POPLAR31, y el coste incremental del medicamento calculado (no calculamos un coste incremental diferente para el propio estudio, ya que al ser la población de estudio más pequeña, los costes directos asociados no serán tan fiables); el RCEI basal se situaría en 80.937,5€, y teniendo en cuenta los índices de confianza para la eficacia, el intervalo estaría entre: 213.477,07€ y 53.427,60€

**Análisis de sensibilidad en el que se comprueba el impacto sobre el CEI de las variables sobre las que existe incertidumbre en el cálculo inicial**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Coste Eficacia Incremental (CEI)**  **Análisis de sensibilidad** | | | |
| **Variable** | **Rango de variación** | **CEI máximo** | **CEI mínimo** |
| Coste del fármaco (Suponiendo un descuento del 50%)1 | Coste basal del fármaco:  -50% | 55.870€ **(basal)** | 25.789,42€ |
| Uso de media agregada de ciclos recibidos. (Informe EPAR)2 | Media de ciclos recibida  X=9,73 (16,5-2.96)  CEI media (9,73 ciclos) = 115.880,54 € | (16,5 ciclos)  199.517,09€ | (2,96 ciclos)  31.903,14€ |
| Media del estudio pivotal (Según informe evaluación NICE)3 | Media de ciclos recibida  X=11,3 | 135.338,57€ | 55.870€  **(basal)** |
| Subgrupo CT3/CI34 | Media de ciclos 16,5  Aumento mediana supervivencia 11.6 meses | 55.87048€  **(basal)** | 72.362,86€ |

Se realizaron 4 análisis de sensibilidad:

1.- En el primer análisis de sensibilidad, se partió del supuesto de un descuento final del 50% sobre el precio utilizado para la evaluación económica anterior, manteniendo el resto de las variables del estudio constantes. En este caso, el vial de atezolizumab pasaría a costar 2.170,76€; y el RCEI sería de 25.789,76€.

2.- Para el segundo análisis de sensibilidad, en lugar de la mediana de ciclos del pivotal, se tuvo en cuenta la media de ciclos recibidos de atezolizumab, de manera agregada en todos los estudios clínicos en los que se ensayó el fármaco (n=1636 pacientes), no sólo en los pivotales. La media fue de 9,73 ciclos, (IC95%±6,77). Para la media de ciclos de tratamiento de docetaxel (no publicada en el informe EPAR), se utilizó x=4, dato obtenido del informe del NICE, que establece esa cifra como la media de ciclos más habitual en el NHS. Manteniendo el resto de variables constantes, el RCEI sería en este caso de 115.880,54 € (con un rango entre 199.517,09€ y 31.903,14€). Este intervalo es de una gran magnitud, debido a las grandes diferencias entre los ciclos recibidos en los pacientes.

3.- En el tercer análisis de sensibilidad, tomamos como media de ciclos recibidos la utilizada en el informe del NICE, dato que no publicado en el informe EPAR. Para la media de ciclos recibidos de docetaxel, se utilizó el mismo dato que en el punto anterior. El resto de las variables permanecieron constantes. En este caso, el RCEI sería de en torno a 135.338,57€.

4.- En este caso, se ha tenido en cuenta el mayor aumento en la supervivencia del paciente (20,5 meses frente a 8,9 meses en el control), y se ha utilizado de media de manera consecuente, el margen mayor del número de ciclos recibidos de fármaco. El resto de variables permanecieron constantes. En este caso, el RCEI ascendería a 72.362,86€

Sobre los análisis de sensibilidad, cabe destacar la gran diferencia existente en el RCEI final con respecto al resultado del análisis basal, debido a las variaciones existentes entre la media y la mediana de ciclos recibidos. La razón de utilizar la mediana para el análisis basal se fundamenta en que es el único dato publicado en el estudio pivotal, siendo los demás datos o bien agregados de todos los estudios o datos no publicados.

**Estimación del coste del tratamiento en situación de coste-eficacia**

De acuerdo a la relación coste-efectividad e impacto presupuestario este fármaco se situaría en el cuadrante A: medicamentos con relación coste-efectividad (RCEI) claramente por encima del umbral y de impacto presupuestario alto.

Con el análisis efectuado, tomando como supuestos el precio publicado por NICE de adquisición del vial, y como supuestos teóricos los 21.000 y 30.000 €/AVAC, observamos que el CEI del medicamento, así como el impacto presupuestario estimado están muy por encima de los óptimos.

Manteniendo todas las variables constantes del análisis basal (mediana de ciclos, costes directos asociados al fármaco, coste del comparador, medianas de supervivencia…), excepto el coste de adquisición del medicamento, establecemos los siguientes niveles de precio para establecer el tratamiento como coste-efectivo:

Si consideramos el umbral 21.000 €/AVAC, el coste de un vial de 1.200 mg de atezolizumab debería ser: 1.800 €, (consideramos SG), siendo el coste incremental total para 0,35 años ganados unos 20.665,40 €.

En el caso de utilizar como umbral los 30.000€/AVAC, el coste estimado del vial de atezolizumab sería de unos 2.500€, siendo el coste incremental calculado para 0,35 años ganados 30.365,40€.

**7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual** | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados | Impacto económico anual | Unidades de eficacia anuales |
| 32 (Total) | 19.554,50€ | 4,2 meses | 625.744,00€ | 134,4 meses ganados |
| 11 (30% pacientes) | 19.554,50€ | 4,2 meses | 215.099,50€ | 46,2 meses ganados |
| No escamoso (8) | 19.554,50€ | 4,2 meses | 156.436,00€ | 33,6 meses ganados |
| Escamoso (24) | 19.554,50€ | 4,2 meses | 469.309,00€ | 100,8 meses ganados |
| CT3/CI3 (5) | 69.950,28€ | 11,6 meses | 349.751,4€ | 58 meses ganados |
| Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, la diferencia de eficacia y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales. | | | | |

Para el cálculo de la población diana en Andalucía, se han tenido en cuenta los datos del proceso asistencial integrado de cáncer de pulmón, con fecha de actualización de Diciembre de 2014. Según este, se estiman un total de 3.850 nuevos casos por año. Suponiendo que el 80%(3,31)son CPNM, se reducirían a 3.080 pacientes, siendo únicamente el 70% localmente avanzados o metastáticos(9) (2.156 pacientes/año). De esos pacientes, sólo son candidatos a tratamiento quimioterápico sistémico un 64% (45), quedando unos 1.379,84 pacientes en tratamiento en primera línea. De ellos, se estima que sólo serán candidatos a recibir una segunda línea de tratamiento en torno a un 30%(46), quedándonos unos 414 pacientes.

Por extrapolación, para un hospital de 1060 camas, que atiende a una población de 645.000 personas, tendríamos una población diana de 31-32 pacientes.

No se han detectado costes adicionales para el hospital en otros aspectos derivados del fármaco.

Se ha calculado el impacto presupuestario teniendo en cuenta:

1.- Que se trataran el 100% de los candidatos

2.- Que se trataran sólo el 30% de los candidatos, al haber otras alternativas de tratamiento

3.- Que se trataran sólo las histologías no escamosas. (Siguiendo las proporciones del e. pivotal)

4.- Que se trataran sólo los escamosos (Siguiendo las proporciones del e. pivotal)

5.- Que se trataran sólo los pacientes con un nivel de PDL-1 CT3/CI3

**7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

Al ser un fármaco de uso hospitalario, no aplica.

**7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual** | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados | Impacto económico anual | Unidades de eficacia anuales |
| Total (414) | 19.554,50€ | 4,2 meses | 8.095.563,00€ | 1.738,8 meses ganados |
| 30% pacientes (124) | 19.554,50€ | 4,2 meses | 2.424.758,00€ | 520,8 meses ganados |
| No escamoso (108) | 19.554,50€ | 4,2 meses | 2.111.886,00€ | 453,6 meses ganados |
| Escamoso (306) | 19.554,50€ | 4,2 meses | 5.983.677,00€ | 1.285,2 meses ganados |
| CT3/CI3 (70) | 69.950,28€ | 11,6 meses | 4.896.519,60€ | 812 meses ganados |
| Informe SEOM 36Atezolizumab (1.619)(\*) | 19.554,50€ | 4.2 meses | 31.658.735,50€ | 6.799,8 meses ganados |
| Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, la diferencia de eficacia y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales. | | | | |

\*.- En el último caso, se ha estimado la población diana en función de la estimada para la población nacional en el informe SEOM (9000 pacientes), teniendo en cuenta la proporcionalidad de habitantes entre Andalucía (8.379.820 habitantes), y España (46.572.132), según datos del INE.

|  |
| --- |
| **8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.** |

**8.1 Descripción de la conveniencia**

El medicamento se administra de forma trisemanal (c/21 días), mediante una infusión de 60 minutos en hospital de día. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos

**8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento**

No aplica.

|  |
| --- |
| **9. AREA DE CONCLUSIONES.** |

**9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas**

**EFICACIA**

Variable de mayor relevancia clínica en la patología estudiada

* En los resultados mostrados en el estudio OAK, el grupo de tratamiento con atezolizumab consiguió una mediana de supervivencia global de 13,8 meses [IC95% 11,8-15,7], frente al comparador docetaxel, 9,6 meses [IC95% 8,6-11,2], lo que supone una ganancia de 4,2 meses (3,2- 4,5); con HR:0,73 [0,62-0,87) P<0,001.

Otras variables

-El fármaco está situado en terapéutica al mismo nivel que competidores como pembrolizumab y nivolumab.

* En este caso, pembrolizumab 2 mg/kg consigue una supervivencia global en términos generales de 10,4 meses y pembrolizumab 10 mg/kg de 12,7 meses vs 8,5 docetaxel [HR 0,71 (0,58-0,88) y 0,61 (0,49-0,75) respectivamente] [2], similar al beneficio obtenido con atezolizumab (HR: 0,73; 0,62-0,87)
* En los subgrupos con mayor expresión de PD-L1 (TPS ≥50%), también se mostró mayor beneficio con pembrolizumab en supervivencia global en ambas posologías, llegando a ser para pembrolizumab 2 mg/kg de 14,9 meses y para pembrolizumab 10 mg/kg de 17,3 meses vs. 8,2 docetaxel [HR: 0,54 (0,38-0,77) y 0,50 (0,36-0,70) respectivamente] [2]. Sin ser directamente comparable, atezolizumab también muestra una mejora de la eficacia en pacientes con TC3/IC3 (0,41; 0,27-0,64)

-En función de la histología, no parece haber diferencias significativas en el escamoso entre pembrolizumab (HR:0,74; 0,50-1,01), y atezolizumab (HR: 0,73; 0,54-0,98), ni en la histología no escamosa, pembrolizumab HR: 0,63 (0,50-0,79) vs atezolizumab HR: 0,73 (0,60-0,89).

- Por otro lado, nivolumab 3 mg/kg administrado cada 14 días en pacientes con histología no escamosa proporciona una supervivencia global 12.19 meses vs 9.36 meses docetaxel [HR 0.73(0.59-0.89)](ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209057))(47)y en el caso de pacientes con histología escamosa consigue una supervivencia global de 9.23 meses vs 6.01 docetaxel [HR: 0.59 (043-0.81)] (Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209017)(48).

-En pacientes con adenocarcinoma y progresión < 9 meses desde el inicio de primera línea, nintedanib/docetaxel también obtiene resultados similares. HR: 0,75 (0,60-0,92)

Relevancia clínica

El fármaco aporta una ganancia media de 4,2 meses de vida frente al comparador directo: docetaxel. Dada la mejora en la supervivencia global (variable principal), y en la calidad de vida (efectos secundarios mucho menos relevantes que quimioterápicos clásicos), consideramos el fármaco como una innovación relevante (nivel B-1).

Subpoblaciones

Existe un subgrupo poblacional, TC3/IC3, en el que la eficacia se muestra mayor que en el resto: HR: 0,41 (0,27-0,64) , frente al HR: 0,73 [0,62-0,87) de la población global, tanto en la histología escamosa como en la no escamosa. Esta diferencia se acentúa dentro del subgrupo para la histología no escamosa (HR: 0,35), frente a la histología escamosa (HR: 0,57). En el resto de subgrupos no se han encontrado grandes diferencias.

Limitaciones

En los ensayos clínicos pivotales del fármaco, encontramos la limitación de no utilizar como comparador directo otras inmunoterapias como el pembrolizumab, que se posiciona como su competidor directo, o el nintedanib+docetaxel en la histología de adenocarcinoma.

**SEGURIDAD**

Atezolizumab es un fármaco con un perfil de seguridad bastante aceptable. En líneas generales, la inmunoterapia suele ser bastante mejor tolerada que los quimioterápicos clásicos, con menos efectos secundarios y de menor relevancia clínica. En concreto, atezolizumab presenta como efectos secundarios más comúnmente reportados (Cualquier grado) fueron: fatiga (35,3%), hiporexia (25,3%), tos (22,8%), náuseas (22,5%), disnea (21,3%), resfriado (18,9%), diarrea (18,5%), fiebre (18,1%), vómitos (14,8%), artralgia (14,2%), dorsalgia (14,0%), astenia (13,7%), anemia (13,4%), prurito(11,3%), rash (10,5%) y cefalea (10,0%).

Los efectos secundarios graves (grado3-4), fueron poco comunes, destacando: disnea (3,6%), anemia (3,8%), fatiga (3,3%), hiponatremia (2,8%) y neumonía (3%)

Subpoblaciones

No se han detectado subgrupos de edad, raza, sexo, función renal u hepática, etc; que condicionen el uso del fármaco en la población general ni supongan riesgo en su utilización.

**ADECUACIÓN**

La evolución de las inmunoterapias en los últimos años ha supuesto un avance en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluyendo el CPNM. Actualmente, parece necesario evaluar los niveles de expresión de PD-1 y PDL-1 de los pacientes, si no como factor que condicione la selección de la segunda línea de tratamiento en la mayoría de los casos, sí al menos como indicador pronóstico, ya que los altos niveles de expresión cursan con mejores resultados en el uso de estos fármacos.

**COSTE**

Para la evaluación del coste y análisis coste eficacia, se ha tenido en cuenta el coste de adquisición de los viales obtenido en BOT PLUS, teniendo en cuenta la reducción de precio del 7,5% del RDL 08/2010, y el 4% de IVA (4.341,52€), y los datos de eficacia y seguridad del ensayo pivotal OAK. Utilizando estos datos, hemos obtenido un ratio coste eficacia incremental basal de 55.870€, con un intervalo de confianza 95% de entre 73.329,39€/AVAC-52.145,33€/AVAC.

Estos datos podrían ser superiores dado que han sido obtenidos mediante el uso de medianas de número de ciclos de tratamiento en lugar de medias, que no han sido publicadas. Utilizando una media dada por el NICE, el RCEI podría ascender hasta 135.338,57€/AVAC.

En cualquier caso, estas cifras quedan abiertamente por encima de los umbrales considerados clásicamente como niveles para considerar la alternativa coste/eficaz (21.000€/AVAC o 30.000€/AVAC). El precio del tratamiento quedaría por debajo de los 30.000€/AVAC (25.789,76€/AVAC) siempre que se redujera aproximadamente al 50%

Según el análisis efectuado, para considerar el fármaco como una alternativa coste-eficaz, el precio del vial debería rondar los 1.800€ para los 21.000€/AVAC y 2.500€ si consideramos el nivel de 30.000€/AVAC.

El impacto económico en la comunidad autónoma de Andalucía vendrá condicionado por varios factores, en función de si se decide tratar a todos los pacientes que experimentan beneficio, o sólo a aquellos que experimenten un mayor beneficio. Para el primer caso, hemos calculado un impacto presupuestario de 8.095.563,00€, si bien si sólo se trataran los pacientes que más se benefician con el tratamiento (CT3/CI3), sería significativamente menor.

Por otro lado, el uso de la media de ciclos de tratamiento en lugar de la mediana, arrojaría un impacto presupuestario significativamente más elevado.

Por último, el cálculo de la población diana según la SEOM, es aproximadamente el triple del obtenido en nuestro análisis, con lo que también multiplicaría el impacto.

**9.2 Decisión**

La propuesta de los autores es C-2: El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

Atezolizumab puede considerarse una opción terapéutica en pacientes con CPNM avanzado o metastásico tras quimioterapia previa basada en platino, con ECOG 0-1 y sin metástasis activas.

**9.3 Condiciones de uso**

***CRITERIOS GENERALES DE PROTOCOLIZACIÓN PARA EL USO DE ATEZOLIZUMAB:***

**A.** En pacientes con ECOG 0 o 1, sin metástasis cerebrales activas, con tratamiento quimioterápico previo con platino, sin mutaciones EGFR/ALK/ROS-1:

* Pacientes con histología escamosa y PD-L1 <1% o negativo o desconocido: nivolumab o atezolizumab según la pauta autorizada en esta indicación.
* Pacientes con histología escamosa y PD-L1 >1%: nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab según la pauta autorizada para cada uno de ellos en esta indicación. Se seleccionará el de menor coste de tratamiento.
* Pacientes con histología no escamosa y PD-L1 <1% o negativo o desconocido: nivolumab o atezolizumab según la pauta en esta indicación.
* Pacientes con histología no escamosa y PD-L1 >1%: nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab según la pauta autorizada para cada uno de ellos en esta indicación. Se seleccionará el de menor coste de tratamiento.

En el caso de los adenocarcinomas si la expresión de PD-L1 ≤ 10% se priorizará su empleo en pacientes que no presenten factores de riesgo de supervivencia muy reducida esto es: progresión como mejor respuesta al tratamiento previo o menos de 3 meses entre el final del tratamiento de doblete con platino y la progresión junto con alta carga tumoral y PS (ECOG) >0.

**B.** Los pacientes que además de los mencionados criterios presenten mutaciones en el EGFR/ALK/ROS-1, siempre deberán haber recibido una terapia específica para estas mutaciones antes de ser considerados candidatos a recibir un anti-PD-1 o anti-PD-L1 y no ser candidatos a ningún tratamiento dirigido que reportara a priori un mayor beneficio para el paciente.

**9.4 Plan de seguimiento**

**10. BIBLIOGRAFÍA**

(1) Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.): 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>

(2) Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (ed.): 2016. ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis>

(3)Información sobre tipos de cáncer [página web]. Madrid: SEOM; 2017 [Actualizado: 22/02/2017; Consultado el 05/10/2017]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=1#content>

(4) Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. Vol. 10, Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. United States; 2015. p. 1240–2. DOI:[10.1097/JTO.0000000000000663](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000663)

(5) Acerca del cáncer de pulmón no microcítico [página web].USA: American Cancer Society; 2017 [Consultado el 05/10/2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/estadisticas-clave.html>

(6) Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [página web]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization; 2017 [Consultado el 05/10/2017]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_pop_sel.aspx>

(7) Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quiros JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017 Jul;19(7):799–825. DOI:[10.1007/s12094-016-1607-9](https://doi.org/10.1007/s12094-016-1607-9)

(8) Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa [página web]. España: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2014 [Consultado 05/10/2017]. Disponible en: <http://redecan.org/es/download_file.cfm?file=257&area=196>

(9) Comité Central de Tumores. Subcomité de Cáncer de Pulmón. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón [página web]. Córdoba: H. Universitario Reina Sofía; 2005 [Consultado 05/10/2017]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/comite_tumores/cancer_pulmon.pdf>

(10) Eurocare-5. European cancer registry based study on survival and care of cancer patients [página web]. Roma: Eurocare; 2017 [Consultado 05/10/2017]. Disponible en: <http://www.eurocare.it/Eurocare5/ResultsEU5/tabid/90/Default.aspx>

(11) Instituto nacional de estadística. Fallecidos por cáncer en España 2014 [Base de datos en Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2017 [Consultado 05/10/2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/infografias/infografia_fallecidos_cancer.pdf>

(12) Castañeda, I; Martínez-Brocal, I; Alegre, E; Marín, R. NIVOLUMAB en cáncer de Pulmón no microcítico de células escamosas metastásico en segunda línea de tratamiento. Informe génesis [página web]. Madrid: Génesis-SEFH; 2015 [Consultado 05/10/2017]. Disponible en:<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Nivolumab_CPNMescamoso_GFTHA_11_2016.doc>

(13) Herder GJM, Agulnik J, Amadori D, Chin M, Chouaid C, Ek L, et al. Describing treatment, treatment outcomes, resource use and quality of life of advanced NSCLC patients - the LUng Cancer Economics and Outcomes Research (LUCEOR) studies. J Thoracic Oncol. 2011 June 6(6): S1404-S1405.

(14) Chouaid C, MITKhell PLR, Agulnik J, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Value in Health 2012 15: A227.

(15) Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Pharmacoeconomics 2001;19(8):855-63.

(16) Isla D, González-Rojas N, Nieves D, Brosa M, Finnern HW. Treatment patterns, use of resources, and costs of advanced non-small-cell lung cancer patients in Spain: results from a Delphi panel. Clin Transl Oncol. 2011 Jul;13(7):460-71.

(17) NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-small cell lung cancer. NCCN Evidence Blocks [página web]. V.8. 2017 [Consulta Octubre 2017]. Disponible en: <http://www.nccn.org/>

(18) Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Giaj Levra M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016. 27 (Supplement 5): v1–v27.

(19) Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v1–27.

(20)Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Perez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2016 Apr;387(10027):1540–50.DOI:[10.1016/S0140-6736(15)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)

(21) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Keytruda®[página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT\_1151024002.pdf

(22) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul;373(2):123–35.DOI:[10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627)

(23) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Opdivo® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151014001/FT\_1151014001.pdf

(24) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2017 Jan;389(10066):255–65.DOI:[10.1016/S0140-6736(16)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)

(25)Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Cyramza® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114957001/FT_114957001.pdf>

(26) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct;373(17):1627–39. DOI:[10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643)

(27) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Vargatef® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114954003/FT_114954003.html.pdf>

(28) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Alimta® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2008 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04290002/FT_04290002.pdf>

(29) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Taxotere® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2010 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/95002005/FT\_95002005.html.pdf

(30) U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Product. Tecentriq® Label Information.[página web]. Silver Spring (MD): U.S. Food & Drug Administration; 2016 [Consultado en Noviembre 2017]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov

(31) Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento. European Public Assessment Report [EPAR]: Tecentriq® [página web]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2017 [Consultado Diciembre 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_Summary\_for\_the\_public/human/004143/WC500235781.pdf

(32) Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2016 Apr;387(10030):1837–46.DOI:[10.1016/S0140-6736(16)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)

(33) Expósito J, Hernández J, Fernández A, Briones E. Evaluación de las prácticas y del coste efectividad de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos avanzados. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Informe de Evaluación 2/2003).

(34) Ferguson JS, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatments for advanced cancer: an approach to prioritization. Br J Cancer. 2000 Nov;83(10):1268–73. DOI: [10.1054/bjoc.2000.1406](https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1406)

(35) U.S. Food & Drug Administration. VENTANA PD-L1 (SP142) [página web]. Silver Spring (MD): U.S. Food & Drug Administration; 2016 [Consultado el 16/12/17]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160002c.pdf>

(36) Sociedad Española de Oncología Médica. Informe de Evaluación SEOM de atezolizumab (Tecentriq®) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo y en los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o tumores ALK positivos que hayan recibido adicionalmente una terapia dirigida [página web]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2018 [consultado 14/04/2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\_SEOM/IEV\_SEOM\_ATEZOLIZUMAB\_Pulmon.pdf

(37) National Institute for Health and Care Excellence (NICE).Single Technology Appraisal. Atezolizumab for treating non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [página web]. UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE);15 julio 2017 [Consultado Diciembre 2017]. Disponible en:<https://www.nice.org.uk>

(38) [Vansteenkiste J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vansteenkiste%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28335643), [Wauters E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wauters%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28335643), [Park K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Park%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28335643), [Rittmeyer A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rittmeyer%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28335643), [Sandler A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sandler%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28335643), [Spira A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Spira%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28335643). Prospects and progress of atezolizumab in non-small cell lung cancer. Expert Opin Biol Ther. 2017 Jun;17(6):781-789.

(39)Rossi A, Maione P, Santabarbara G, Sacco PC, Casaluce F, Sgambato A, et al. The safety of second-line treatment options for non-small cell lung cancer. Expert Opin Drug Saf. 2017 Apr;16(4):471-479

(40)Sgambato A, Casaluce F, Gridelli C.The role of checkpoint inhibitors immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly. Expert Opin Biol Ther. 2017 May;17(5):565-571.

(41)[Khunger M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khunger%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28499515), [Rakshit S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rakshit%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28499515), [Pasupuleti V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pasupuleti%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28499515), [Hernandez AV](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hernandez%20AV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28499515), [Mazzone P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mazzone%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28499515), [Stevenson J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stevenson%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28499515), et al.Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials.Chest 2017; 152(2):271-281.DOI:[10.1016/j.chest.2017.04.177](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.177)

(42) [Wu J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28272463), [Hong D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hong%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28272463), [Zhang X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28272463), [Lu X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lu%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28272463), [Miao J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miao%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28272463).PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis. NatureScientific Report2017 Mar 8;7:44173.DOI:[10.1038/srep44173](https://doi.org/10.1038/srep44173)

(43) Bot Plus Web [Base de datos en internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2002-[Consultado: Febrero 2018]. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com>

(44) Base de datos de costes sanitarios españoles: eSalud [Base de datos en Internet]. Barcelona: OblikueConsulting, S.L; 2007- [Consultado: Febrero 2018]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>

(45) Royal College of Physicians. National Lung Cancer Audit annual report 2016 (for the audit period 2015) [página web]. London: Royal College of Physicians; January 2017 [Consultado 15/11/2017]. Disponible: https://www.hqip.org.uk/public/cms/253/625/19/707/NLCA2016AnnualReport\_WEB.pdf?realName=BvucDF.pdf&v=0

(46) Leighl, NB; Shepherd, FA; Kwong, R; Burkes RL; Feld, R; Goodwin PJ. Economic Analysis of the TAX 317 Trial: Docetaxel Versus Best Supportive Care as Second-Line Therapy of Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 20, no. 5 (March 2002) 1344-52.

(47) [Borghaei H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Borghaei%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26412456), [Paz-Ares L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Paz-Ares%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26412456), [Horn L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Horn%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26412456), [Spigel DR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Spigel%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26412456), [Steins M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Steins%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26412456), [Ready NE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ready%20NE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26412456) et al.Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.[N Engl J Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456) 2015 Oct 22;373(17):1627-39.DOI:[10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643)

(48) [Brahmer J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brahmer%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26028407), [Reckamp KL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reckamp%20KL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26028407), [Baas P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baas%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26028407), [Crinò L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Crin%C3%B2%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26028407), [Eberhardt WE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eberhardt%20WE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26028407), [Poddubskaya E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Poddubskaya%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26028407), et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.[N Engl J Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407) 2015 Jul 9;373(2):123-35.DOI:[10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627)

**11. ANEXOS**

**APARTADO 5.2.b.A. Validez interna.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.2.b.1**  **Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)**  **Evaluaciones del riesgo de sesgo** | | | |
| **Item** | **Descripción**  **(cita)** | **Apoyo para la valoración**, observaciones que fundamentan la evaluación. | **Evaluación del riesgo de sesgo**  (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro) |
| **Sesgo de selección** | | | |
| Generación de la secuencia de aleatorización |  |  |  |
| Ocultación de la asignación |  |  |  |
| **Sesgo de realización** | | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal |  |  |  |
| **Sesgo de detección** | | | |
| Cegamiento de los evaluadores |  |  |  |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado |  |  |  |
| **Sesgo de desgaste** | | | |
| Manejo de los datos de resultado incompletos |  |  |  |
| **Sesgo de notificación** | | | |
| Notificación selectiva de resultados |  |  |  |
| **Otros sesgos** | | | |
|  |  |  |  |

**APARTADO 5.2.b.B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **5.2.b.2 Tabla 3**  **CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO** | | |
|  | **SI /NO** | **JUSTIFICAR** |
| **¿Considera adecuado el comparador?** ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio? | No | A pesar de que el docetaxel ha sido el tratamiento de referencia para el CPNM en segunda línea durante largo tiempo, coincidimos con el NICE36 en no compartir el utilizar el fármaco pembrolizumab como control, ya que es en la actualidad el competidor directo en el nicho terapéutico estudiado (Al menos en tumores que expresen PD-L1) |
| **¿Son importantes clínicamente los resultados?** | Sí. | A pesar de que la mejora en supervivencia global no constituye un avance importante (4,2 meses), otorgamos al fármaco un valor terapéutico B-1 de relevancia clínica, en la escala de Expósito et al. |
| **¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?** | Sí | Las variable primaria SG, así como las secundarias SLP, ORR, y las mediciones de seguridad, son las utilizadas en la práctica habitual |
| **¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?** | No. | El criterio de exclusión de pacientes metastáticos evita la completa equiparación de los pacientes reales a los del ensayo clínico. |
| **¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?** | Sí | La práctica asistencial ensayada es factible, la pauta ensayada del fármaco la autorizada, y el seguimiento clínico de los pacientes el habitual. |
| **Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio** | NA |  |

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Lorenzo Villalobos Torres

**– Institución en la que trabaja:** Hospital San Juan de Dios de Ciempozuelos

**– Institución que le vincula al informe.** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): SI X NO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): SI X NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

Ninguno de los anteriores

**FECHA 18/09/2018 LVT FIRMA**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** María Espinosa Bosch

**– Institución en la que trabaja:** Hospital Regional de Málaga

**– Institución que le vincula al informe.** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

2-Tutor/a X

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): SI X NO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): SI X NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

Ninguno de los anteriores

**FECHA 18/09/2018 MEB FIRMA**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Juan Carlos Del Río Valencia

**– Institución en la que trabaja:** Hospital Regional de Málaga

**– Institución que le vincula al informe.** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): SI X NO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): SI X NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

Ninguno de los anteriores

**FECHA 18/09/2018 JCRV FIRMA**

**FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES**

**TUTOR: María Espinosa Bosch**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN** | | |
| **Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.** | **Texto de la alegación** | **Respuesta** |
| EJEMPLO:  Fulanito de Tal (Sociedad Andaluza de Propuestas a los Borradores de la GFTHA) | Apartado 4.5. Los criterios de decisión del tratamiento de CMM vienen definidos por tratamientos previos, expresión de HER2+, y receptores hormonales. En mujeres con HER2+, la 2ª y 3ª línea vendría definida según la combinación de trastuzumab con quimioterapia que ha recibido en la anterior (por ejemplo, trastuzumab+paclitaxel y trastuzumab+vinorelbina). | Hemos añadido trastuzumab+capecitabina, único esquema del que hemos encontrado un ensayo clínico para valorar su posible uso tras fallo a quimioterapia previa con trastuzumab. No parece que la limitada experiencia disponible hasta el momento pueda apoye el uso de este tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica. |
| Gonzalo Nocea Pulfer. Outcomes Research Director. Merck Sharp & Dohme de España S.A. | **Motivo de la alegación**: En el apartado de conclusiones (página 36), los datos de SG de pembrolizumab, tanto en la población ITT como en la población con una alta expresión de PD-L1 (TPS > 50%), se corresponden con la dosis de pembrolizumab de 10 mg/kg. Sugerimos:   1. incorporar adicionalmente los resultados con la dosis de 2 mg/kg (dosis aprobada en FT) ya que ambas posologías forman parte del objetivo principal del KEYNOTE-010 y, aunque no se han visto diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis, consideramos que su inclusión aporta información adicional a los datos de eficacia. 2. no aludir a la diferencia de medianas entre brazo activo y brazo control ya que, como se ha visto en numerosas ocasiones con fármacos inmunooncológicos, las medianas no pueden captar el beneficio clínico adicional de un tratamiento en el largo plazo. Así, pembrolizumab ha demostrado en el tratamiento de CPNM en pacientes pretratados con los resultados a dos años de seguimiento [1] una puntuación o beneficio clínico máximo (puntuación 5 sobre 5) de acuerdo a la escala ESMO-MCBS.   **Propuesta alternativa**: Se propone modificar la sección de conclusiones (página 36) y se propone el párrafo:  […]   * En este caso, pembrolizumab 2 mg/kg consigue una supervivencia global en términos generales de 10,4 meses y pembrolizumab 10 mg/kg de 12,7 meses vs 8,5 docetaxel [HR 0,71 (0,58-0,88) y 0,61 (0,49-0,75) respectivamente] [2], similar al beneficio obtenido con atezolizumab (HR: 0,73; 0,62-0,87) * En los subgrupos con mayor expresión de PD-L1 (TPS ≥50%), también se mostró mayor beneficio con pembrolizumab en supervivencia global en ambas posologías, llegando a ser para pembrolizumab 2 mg/kg de 14,9 meses y para pembrolizumab 10 mg/kg de 17,3 meses vs. 8,2 docetaxel [HR: 0,54 (0,38-0,77) y 0,50 (0,36-0,70) respectivamente] [2]. Sin ser directamente comparable, atezolizumab también muestra una mejora de la eficacia en pacientes con TC3/IC3 (0,41; 0,27-0,64)   […] | Se acepta la propuesta alternativa |
| Lourdes Betegón Nicolás. Senior Market Access Manager. Bristol-Myers Squibb | **Página 1, Título.** En el título del informe, “Atezolizumab en cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático”, sugerimos añadir “tras quimioterapia previa”, tal y como aparece en su indicación en la ficha técnica (FT) (adjuntamos “Doc\_1\_FTatezolizumab”). | Se acepta la alegación |
| Lourdes Betegón Nicolás. Senior Market Access Manager. Bristol-Myers Squibb | **Página 9, Párrafo 3.3, Tabla 1.** La tabla recoge la indicación aprobada en FT para atezolizumab, pembrolizumab, y nivolumab, sin embargo, nos ha parecido que hay pequeñas erratas en cómo queda reflejada la indicación de la FT (adjuntamos “Doc\_1\_FTatezolizumab”, “Doc\_2\_FTpembrolizumab” y “Doc\_3\_FTnivolumab”). Por ejemplo, en el caso de nivolumab, se hace referencia solo a la histología escamosa. | Se acepta la alegación |
| Lourdes Betegón Nicolás. Senior Market Access Manager. Bristol-Myers Squibb | **Página 11, Párrafo 4.2, EMA**. Las indicaciones aprobadas para atezolizumab no se corresponden al texto aprobado en la FT (adjuntamos “Doc\_1\_FTatezolizumab”). | Se acepta la alegación |
| Lourdes Betegón Nicolás. Senior Market Access Manager. Bristol-Myers Squibb | **Página 37, Párrafo 9.1, ADECUACION**. Se menciona que “actualmente parece necesario evaluar los niveles de expresión de PD-1 y PD-L1 de los pacientes, si no como factor que condicione la selección de la segunda línea de tratamiento, sí al menos como indicador pronóstico, ya que los altos niveles de expresión cursan con mejores resultados en el uso de estos fármacos*”*. Estamos de acuerdo con que para el caso de nivolumab, los niveles de PD-L1 no son un criterio para seleccionar pacientes (la FT no lo requiere); Sin embargo, para pembrolizumab, la indicación de pulmón en 2L CPNM, según FT, está restringida a pacientes con nivel de PD-L1>1. Por tanto, en su caso, si es obligatorio medir PD-L1 (adjuntamos “Doc\_2\_FTpembrolizumab”). | Se modifica la frase para incluir dicha salvedad |
| Lourdes Betegón Nicolás. Senior Market Access Manager. Bristol-Myers Squibb | 1. En **página 25, Párrafo C.3**, no entendemos las frases “Sin embargo, dadas diferencias en las poblaciones basales de los estudios, no creemos que los datos de supervivencia global puedan ser comparables […] Mas próximo se encontraría en características de la población basal al pembrolizumab”. De la redacción de esta frase no nos quedan claros cuales son los criterios que se están usando para hablar de las similitudes/diferencias entre los fármacos. | No se acepta la alegación, por el diseño de los estudios los autores consideran que las poblaciones incluidas en cada uno no son directamente comparables |
| Lourdes Betegón Nicolás. Senior Market Access Manager. Bristol-Myers Squibb | Además, cuando habla de competidores en **Página 36, Párrafo 9.1, EFICACIA,** nos ha llamado la atención ver que se menciona a pembrolizumab, nintedanib y docetaxel, pero no se menciona a nivolumab, cuando, de hecho, se menciona en otras partes del informe (por ejemplo en **Página 25, Párrafo C.3**, en el cuerpo de comparación). Aunque compartimos el punto de vista de que estos tres fármacos no pueden considerarse ATE (un punto adicional es que Opdivo ha conseguido en las dos histologías la máxima puntuación de la MCBS de ESMO, un 5, frente a la puntuación obtenida por otros fármacos inmuno-oncológicos), creemos que debería mencionarse en el resumen los datos de nivolumab en **Página 36, Párrafo 9.1, EFICACIA**, puesto que se mencionan otros fármacos que están en el mismo nivel de la terapéutica, también en el resumen. | Se añade una breve frase con los resultados de nivolumab |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apartado 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica  Menciona lo siguiente “No se han encontrado datos de seguridad adicionales en fuentes secundarias”.  Alegación: En este párrafo nos gustaría solicitar que fuera matizado o sustituido por el siguiente, si consideraran que los datos que a  continuación les indicamos, clarificaran la seguridad en dicha población de pacientes:  “Se han publicado dos metanálisis donde se concluye que es ligeramente superior la incidencia de efectos adversos inmunorelacionados y  neumonitis con inhibidores de PD-1 que con inhibidores de PD-L1, (Khunger et al. Chest 2017 y Wu et al. Nature Scientific Report 2017)”:  - Khunger et al. Chest 2017: Los inhibidores de PD-1/PD-L1, han mostrado actividad clínica significativa en el carcinoma de  pulmón no microcítico (CPNM). Se han incluido en el trabajo diecinueve ensayos clínicos (12 con inhibidores PD-1 [n = 3.232] y 7  con inhibidores PD-L1 [n = 1.806]). Se encontró que los inhibidores decPD-1 tienen una incidencia de cualquier grado de  neumonitis mayor en comparación con los inhibidores de PD-L1 estadísticamente significativa (3.6%, IC 95%, 2.4% -4.9% vs  1.3%, IC 95%, 0.8% -1.9%, respectivamente; P=0.001). Los inhibidores de PD-1 también se asociaron con mayor incidencia de  neumonitis grado 3 o 4 (1.1%, IC 95%, 0-6% -1.7% vs 0.4%, IC 95%, 0% -0.8%; P=0.02).  - Wu et al. Nature Scientific Report 2017: En este estudio, un total de 6.360 pacientes de 16 ensayos clínicos de fase II / III se  analizaron para el metanálisis, para evaluar la incidencia global y el riesgo de neumonitis relacionada con inhibidores de PD-1 en  pacientes con cáncer. La incidencia de neumonitis durante la inmunoterapia anti-PD-1 fue de 2.92% (IC 95%: 2.18-3.90%) para  todos los grados y 1.53% (IC 95%:1.15-2.04%) para neumonitis de alto grado. En comparación con la quimioterapia de rutina, los  inhibidores de PD-1 fueron asociados con un aumento significativo del riesgo de neumonitis. En conclusión, los inhibidores de  PD-1 fueron asociados con un mayor riesgo de neumonitis independientemente de la dosis, en comparación con agentes  quimioterapéuticos. El riesgo de neumonitis asociado a anti-PD-1 es similar entre Nivolumab y Pembrolizumab. | Se acepta la alegación |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apartado 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales. Conclusiones de seguridad  Menciona lo siguiente: “Basándonos en los datos obtenidos de los ensayos pivotales de CPNM, junto con los de los estudios en carcinoma  urotelial, podemos asumir que Atezolizumab tiene un perfil de seguridad aceptable y bien descrito, que mejora en prácticamente todos los  ítems al comparador directo (docetaxel), y con un perfil similar al de otras inmunoterapias”.  Alegación: En este párrafo nos gustaría solicitar que fuera matizado o eliminado la siguiente frase “…y con un perfil similar al de otras  inmunoterapias”, ya que teniendo en cuenta la anterior alegación, se han publicado metanálisis donde se concluye que es ligeramente  superior la incidencia de efectos adversos inmunorrelacionados y neumonitis con inhibidores de PD-1 que con inhibidores de PD-L1,  clarificando la seguridad en dicha población de pacientes. | Se acepta la alegación |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apartado 3.1:  Atezolizumab cuenta con resolución de precio y reembolso desde el pasado 20 de marzo, por lo que se solicita  actualizar el precio del envase de atezolizumab… | Se modifica la evaluación económica en base a los datos actuales |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apdo 3.3 Tabla 1 Administración Tecentriq: indicar lo contenido en la ficha técnica1 “dosis inicial de Tecentriq se debe  administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse  durante 30 minutos”. | No se acepta la alegación, esta tabla es un resumen lo más escueto posible |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apdo 4.2:  a. AEMPS: fecha comercialización Tecentriq 21 /03/20182  b. FDA: actualizar indicaciones FDA ya que no está recogida esta indicación “Locally advanced or metastatic urothelial  carcinoma who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy” | Se acepta la alegación |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apdo 4.3 posología: incluir texto tal como figura en ficha técnica “Se recomienda que los pacientes sean tratados con Tecentriq  hasta la pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable | Se acepta la alegación |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apdo 4.4 farmacocinética: adaptar contenido con información de la ficha técnica1:  1. Absorción: Atezolizumab se administra como una perfusión intravenosa. No hay estudios realizados con otras vías de  administración.  2. Distribución: Un análisis farmacocinético de la población indica que el volumen de distribución del compartimento  central es de 3,28 l y el volumen en el estado estacionario es de 6,91 l en el paciente habitual.  3. Biotransformación: No se ha estudiado directamente el metabolismo de atezolizumab. Los anticuerpos se eliminan  principalmente por catabolismo.  4. Eliminación: Un análisis farmacocinético de la población indica que el aclaramiento de atezolizumab es de 0,200 l/día  y la semivida de eliminación terminal habitual es de 27 días. | Se acepta la alegación |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apdo 5.2.c: corregir esta frase “Las medidas se realizaron en ambos estudios (POPLAR y OAK), cada 6 semanas de la semana 0 a  la 36, y posteriormente cada 9 semanas” ya que no se refieren a la determinación de la expresión de PD-L1 sino a las  evaluaciones tumorales | Se acepta la alegación |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apdo 5.4.2: actualizar información sobre informes SEOM ya que, a día de hoy, ya están publicados los informes de Tecentriq en  CPNM y C. urotelial4 | Se acepta la alegación |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apdo 8.1 Conveniencia: incluir información según ficha ficha técnica1 : administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la  primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos. | Se acepta la alegación |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apdo 9.1 Eficacia otras variables: consideramos que se debería corregir la información ya que se está comparando la eficacia de Tecentriq con la dosis de 10 mg/kg de pembrolizumab (NO AUTORIZADA). La dosis autorizada de pembrolizumab 2 mg/kg para  CPNM que ha sido tratado previamente con quimioterapia es 2 mg/kg5. En este caso, pembrolizumab (2mg/kg) consigue una  supervivencia global en términos generales de 10.4 meses vs 8,5 docetaxel (HR: 0,71; 0,58-0,88), con una ganancia media de 1.9  meses. Tampoco consideramos que los resultados sean comparables ya que en el estudio KN010 se excluyeron pacientes con  expresión de PD-L1 < 1%. | Se actualizan los datos de pembrolizumab |
| Fernando Córcoles Peris. Market Access Manager. Roche Farma S.A. | Apdo 9.1 Eficacia otras variables: según ficha técnica7 los resultados de nintedanib en población adenocarcinoma son 12,76  meses vs 10.3 docetaxel (HR: 0,83; 0,70-0,99). Consideramos que estos datos. en ninguna medida, son comparables con los  resultados de Tecentriq en este subgrupo de pacientes: 15.6 meses Vs 11.2 docetaxel (HR 0.73; 0.60 – 0.89)8. | Se matiza la frase. |

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.