



INFORME MARCO PARA INCLUSIÓN EN GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA Y PROTOCOLIZACIÓN EN ANDALUCÍA: ATEZOLIZUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Basado en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS¹
y en el Informe de evaluación del Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA)²

CONCLUSIÓN IPT de ATEZOLIZUMAB en CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Fecha de publicación: 25 julio 2018.

Atezolizumab ha demostrado superioridad a docetaxel en el tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico en pacientes previamente tratados con quimioterapia, con un aumento clínicamente relevante en la mediana de SG de 4,2 meses (HR 0,73 [IC 95% 0,62-0,87]). El beneficio parece ser mayor cuanto mayor es el nivel de expresión de PD-L1, en la célula tumoral y en las células inmunes que infiltran el tumor. El beneficio es independiente de la histología escamosa o no escamosa y resulta dudoso en pacientes con mutación activadora del EGFR, lo cual parece ser común a los demás fármacos del grupo.

La evidencia es más limitada en mayores de 75 años y en pacientes con mutación ALK. No ha sido evaluado en pacientes con metástasis cerebrales activas ni en aquellos con un estado funcional ECOG > 1.

Atezolizumab presenta un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad que la quimioterapia. Destacan las reacciones adversas inmunorrelacionadas.

El perfil de eficacia y seguridad de atezolizumab no parece diferente al de los inhibidores de PD-L1, nivolumab y pembrolizumab, por lo que todos ellos podrían considerarse alternativas de tratamiento válidas en este contexto, con la única salvedad de que pembrolizumab carece de evidencia en pacientes con expresión de PD-L1 <1% y nivolumab no presenta beneficio en pacientes con PD-L1 <1% y factores de riesgo para mal pronóstico.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre atezolizumab y el resto de alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

PROPUESTA DE INCLUSIÓN EN LA GFT DE REFERENCIA

Se propone clasificar este fármaco como: 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 en cada una de sus indicaciones, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

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 $\leq 10\%$ 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.

BIBLIOGRAFÍA

1) Informe de Posicionamiento Terapéutico AEMPS. Atezolizumab (Tecentriq®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. IPT 25/2018 v1. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-atezolizumab-Tecentriq-cancer-pulmon.pdf>

2) Villalobos Torres L, Espinosa Bosch M. ATEZOLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático tras quimioterapia previa. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2018. BORRADOR.

3) Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. IPT 1/2017.V1. Fecha: 17 enero 2017. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPTpembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon.pdf> [consultado: 18/04/2017].

4) Borrador del grupo GHEMA. PEMBROLIZUMAB EN CPNM. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Abril 2017. Disponible en:

<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> [consultado: 18/04/2017].

5) Anticancer Fund / European Society for Medical Oncology .Cáncer de Pulmón de células no pequeñas CPCNP: una

guía para pacientes.

6) Informe de Posicionamiento Terapéutico de afatinib (Giotrif®) en cáncer de pulmón no microcítico - IPT-afatinib-giotrif.pdf [Internet] [citado 02/09/16]. Disponible en:

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPTafatinib-giotrif.pdf>

7) Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.

<http://globocan.iarc.fr>

8) Sánchez De Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. Arch Bronconeumol. Julio de 2009;45(7):341-8.

9) Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92–98.

10) Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. J Thorac Oncol 2012;7(5):924-33.

11) Herbst RS, Bass P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1540–50.

12) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373:123-35.

13) 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;373:1627-39.

14) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marini Fs, von Pawel J, Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. J Clin Onco 2004; 22:1589-1597.

15) Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. J Clin Oncol 2014;32:1277-80

16) Achim Rittmeyer, Fabrice Barlesi, Daniel Waterkamp 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 Oncol 389:255-65

17) Louis Fehrenbacher, MD,a,* Joachim von Pawel, MD,b Keunchil Park, MD et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology Vol. 13 No. 8: 1156-1170



ANEXO INTERNO.
INFORME MARCO PARA INCLUSIÓN EN GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA
Y PROTOCOLIZACIÓN EN ANDALUCÍA:
ATEZOLIZUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Análisis de minimización de costes

Comparación de costes de atezolizumab frente a otras alternativas			
	Atezolizumab 1200mg/20 mL vial (Tecentriq®)	Pembrolizumab 50mg/15mL vial (Keytruda®)	Nivolumab 100mg/10mL vial (Opdivo®)
Precio unitario (PVL+IVA) (1)	2.312,65 €	965,85 €	838,86 €
Posología	1.200 mg/ 21 días (1 vial)	Administrar 2 mg/Kg en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas	Administrar 240mg en perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.
Coste ciclo (2)	2.312,65 €	2.897,54 €	2.516,59 €
Duración del tto (mediana de dosis recibidas) (3)	3,4 meses (4,85 ciclos)	141 días (6,71 ciclos)	141 días (10,07 ciclos)
Coste tratamiento completo	11.216,35 €	19.442,52 €	25.342,08 €
Costes directos asociados (4)	2.101,31 € (433,26 € por ciclo)	2.907,17 € (433,26 € por ciclo)	4.362,93 € (433,26 € por ciclo)
Coste global	11.335,65 €	19.875,78 €	25.775,34 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	Referencia	8.540,13 €	14.439,69

- (1) Los precios empleados en el análisis son los PVL financiados en el SNS, a los que hay que aplicar una reducción del 7,5% según el RDL 8/2010, y añadir el 4% de IVA.
- (2) Para el cálculo de los costes de los fármacos dosificados en función del peso corporal, se ha tomado un peso medio de 75 Kg. No reutilización de viales.
- (3) El coste total del tratamiento completo se ha calculado teniendo en cuenta la mediana de ciclos recibidos en los ensayos.
- a. Atezolizumab: La media de ciclos recibidos 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: 3,4 meses (4,85 ciclos)

b. Pembrolizumab y nivolumab: se calcula a partir de la media de ciclos recibidos con corrección por medianas de SLP.

(4) Costes directos asociados. Se ha consultado la página web: http://www.ffis.es/investigacion/precios_pruebas.php

a. Sesión Quimioterapia (se añadirá coste de fármaco) → 318,96 €

b. Estancia/ día Hospital de día hospitalario (Excepto fármacos y dispositivos a precio de coste) → 114,30 €.

Coste eficacia incremental

Comparación de costes de atezolizumab frente a su alternativa en el estudio: docetaxel		
	Atezolizumab 1200mg/20 mL vial (Tecentriq®)	Docetaxel 160 mg/8mL vial
Precio unitario (PVL+IVA) * (1)	2.312,65 €	274,37 €
Posología	1.200 mg/ 21 días (1 vial)	75mg/m ² /21 días
Coste ciclo (2)	2.312,65 €	274,37 €
Duración del tto (mediana de dosis recibidas) (3)	3,4 meses (4,85 ciclos)	2,1 meses (3 ciclos)
Coste tratamiento completo	11.216,35 €	823,11 €
Costes directos asociados	433,26 €	433,26 €
Coste global	11.335,65 €	1256,37 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	10.079,28 €	Referencia

(1) Los precios empleados en el análisis son los PVL financiados en el SNS, a los que hay que aplicar una reducción del 7,5% según el RDL 8/2010, y añadir el 4% de IVA.

(2) Para el cálculo de costes, se ha tomado un peso medio de 75 Kg y una superficie corporal media de 1,7 m². No reutilización de viales.

(3) El coste total del tratamiento completo se ha calculado teniendo en cuenta la mediana de ciclos recibidos en el ensayo clínico pivotal: 3,4 meses (4,85 ciclos), en el caso del atezolizumab; y 2,1 meses (3 ciclos) para el docetaxel.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
	VARIABLE evaluada	Eficacia de Atezolizumab [IC95%]	Eficacia de Docetaxel [IC95%]	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	RCEI (IC95%)
Ritmeyer; A, et al (Estudio OAK)	SG	13,8 (11,8-15,7) meses	9,6 (8,6-11,2) meses	4,2 meses (3,2 a 4,5)	10.079,28	Basal: 28.797,94 € / año Lím inf: 26.878,08 € / año Lím sup: 37.797,30 € / año
Fehnrenbacher, L. et al (Estudio POPLAR)	SG	12,6 meses (9,7- 16,4)	9,7 meses (8,6 -12,0)	2,9 meses (1,1 a 4,4)	10.079,28	Basal: 41.707,37 € / año Lím inf: 27.488,95 € / año Lím sup: 109.955,78 € / año

Impacto presupuestario:

Se han tomado el número de pacientes estimado en el informe de evaluación realizado por el GHEMA. Para el cálculo de la población diana en Andalucía, se tienen en cuenta los datos del Proceso Asistencial Integrado de cáncer de pulmón, con fecha de actualización de Diciembre de 2014. Según éste, se estiman un total de 3.850 nuevos casos por año. Suponiendo que el 80% sea CPNM (3.080 pacientes), y únicamente el 70% localmente avanzado o metastático, el número se reduciría a 2.156 pacientes/año. De esos pacientes, serán candidatos a tratamiento quimioterápico sistémico un 64% (1.379,84 pacientes) en tratamiento en primera línea, de los cuales, se estima que sólo serán candidatos a recibir una segunda línea de tratamiento en torno a un 30%, quedándonos unos 414 pacientes.

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 ensayo pivotal)
- 4.- Que se trataran sólo los escamosos (Siguiendo las proporciones del ensayo pivotal)
- 5.- Que se trataran sólo los pacientes con un nivel de PDL-1 CT3/CI3

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
414	10.079,28 €	4,2 meses	4.172.821,92 €	1.738,8 meses ganados
30% pacientes (N=124)	10.079,28 €	4,2 meses	1.249.830,72 €	520,8 meses ganados
No escamoso (N=108)	10.079,28 €	4,2 meses	1.088.562,24 €	453,6 meses ganados
Escamoso (N=306)	10.079,28 €	4,2 meses	3.084.259,68 €	1.285,2 meses ganados
CT3/CI3 (N=70)	10.079,28 €	11,6 meses	705.549,60 €	812 meses ganados
Informe SEOM Atezolizumab ¹ (N=1.619)(*)	10.079,28 €	4,2 meses	16.318.354,32 €	6.799,8 meses ganados

¹ 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 metastático 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 01/09/2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_ATEZOLIZUMAB_Pulmon.pdf



**.- 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.*