

ATEZOLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico en pacientes con PD-L1 \geq 50%, primera línea metastásica

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Abril 2022

Revisado en reunión GHEMA - junio 2022

Revisión final SAS – mayo 2023

INDICE

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME.....	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.1 Área descriptiva del medicamento	4
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	6
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	7
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	9
4.1 Mecanismo de acción.	9
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	9
4.3 Posología, forma de preparación y administración.	9
4.4 Utilización en poblaciones especiales.	10
4.5 Farmacocinética.....	11
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	11
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	11
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	11
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	12
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados.....	18
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas.....	24
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.	24
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	25
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	26
5.3.b.1 Comparaciones indirectas publicadas.....	27
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	27

5.4 Evaluación de fuentes secundarias	27
5.4.1 Guías de Práctica clínica.....	27
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.....	28
5.4.3 Otras fuentes.....	30
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	30
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....	30
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	30
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	32
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	32
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	33
7. ÁREA ECONÓMICA	34
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	34
7.2 Coste eficacia incremental (CEI).....	38
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en España, Andalucía y en el hospital.....	38
7.4 . Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital	39
7.5 .Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria....	40
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	40
8.1 Descripción de la conveniencia	40
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	40
9. ÁREA DE CONCLUSIONES.....	40
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	40
9.2 Decisión.....	42
9.3 Plan de seguimiento.....	43
10. BIBLIOGRAFÍA	43

Glosario:

ASCO: Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica
CADTH: Agencia de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias de Canadá
CEI: Coste Eficacia Incremental
CPNM: Cáncer de Pulmón No Microcítico

DR: Duración de la Respuesta
EA: Eventos Adversos
ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*
EMA: Agencia Europea de Medicamentos
ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica
FDA: *Food and Drug Administration*
GFT: Guía Farmacoterapéutica
IC: Microambiente Tumoral
IgG: Inmunoglobulina G
IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico
ITT: Intención de Tratar
INE: Instituto Nacional de Estadística
NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*
PD-L1: Ligando 1 de muerte programada
PS: *Performance Status*
QT: Quimioterapia
RC: Respuesta completa
RD: Real Decreto
RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*
RP: Respuesta parcial
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
SG: Supervivencia global
SLP: Supervivencia libre de progresión
SMC: *Scottish Medicines Consortium*
TC: Células Tumorales
TRO: Tasa de Respuesta Objetiva

Citar este informe como:

Lomares Manzano I, Jiménez de Juan MC, Salguero Olid A, Alegre del Rey EJ. ATEZOLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico en pacientes con PD-L1 ≥ 50%, primera línea metastásica. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Abril 2022.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Atezolizumab

Indicación clínica solicitada: Cáncer de pulmón no microcítico (primera línea) en pacientes con PD-L1 ≥ 50% o ≥ 10% de células inmunes infiltrantes de tumor.

Autores/Revisores: Inmaculada Lomares Manzano¹, María del Carmen Jiménez de Juan¹, Alba Salguero Olid², Emilio J. Alegre del Rey³

1. Hospital Universitario Puerta del Mar
2. Hospital Punta Europa
3. Hospital Universitario Puerto Real

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de una nueva indicación de atezolizumab, cuyo lugar en terapéutica precisa de valoración en entorno hospitalario.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Atezolizumab
Nombre comercial: Tecentriq®
Laboratorio: Roche Farma
Grupo terapéutico: otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales
Código ATC: L01XC32
Vía de administración: Intravenosa
Tipo de dispensación: Hospitalaria (H)
Información de registro:

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código nacional	Precio unitario*
Vial polvo 1.200 mg	1 vial	719470	4.318,17 €

*Precio notificado: PVL -7,5% (Descuento RD) + 4% IVA.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	<p>El cáncer de pulmón es una enfermedad que se caracteriza por una proliferación progresiva, acelerada y sin límite de células tumorales, en cualquier punto del árbol bronquial. Se clasifica en dos grandes grupos en función de su histología:</p> <ul style="list-style-type: none">- Carcinoma de pulmón microcítico o de células pequeñas, cuya incidencia ha disminuido progresivamente en las últimas décadas.- Carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) o de células no pequeñas, que representa aproximadamente un 80-90% de las neoplasias de pulmón. Dentro de este tipo, se distinguen la histología epidermoide o escamosa (25-32%) y no escamosa, los cuales incluyen: adenocarcinoma y CPNM de células grandes. [1][2]
Principales manifestaciones clínicas	<p>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). El CPNM llega a impedir el correcto funcionamiento del flujo aéreo en los pulmones (atelectasia pulmonar). Los síntomas más comunes son astenia, anorexia, tos no productiva o productiva, hemoptisis, disnea, disfonía y dolor torácico. [3]</p>

<p>Incidencia y prevalencia</p>	<p>El cáncer de pulmón primario sigue siendo la neoplasia maligna más común después del cáncer de piel no melanocítico y con mayor mortalidad en todo el mundo.</p> <p>En España, según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) en el año 2020 se estimó una incidencia de 29.638 casos de cáncer de pulmón de nuevo diagnóstico ocupando el cuarto puesto por detrás del cáncer de colon, recto, próstata y mama. En 2019, el cáncer de pulmón fue la primera causa de muerte por cáncer en nuestro país con 22.153 muertes.</p> <p>Debido a su alta mortalidad, la prevalencia a los 5 años es relativamente baja (28.833 pacientes en 2018). [3]</p> <p>En Andalucía se estimaron 3.618 nuevos casos en 2020 [4].</p>
<p>Evolución / Pronóstico</p>	<p>El pronóstico está íntimamente ligado al estadiaje de la enfermedad en el momento del diagnóstico. El único tratamiento potencialmente curativo del cáncer de pulmón es la cirugía. Los pacientes candidatos a cirugía serán los que se encuentren en estadio I o II de la enfermedad. El estadio III engloba a una población heterogénea con dos subconjuntos: estadio IIIA y IIIB. En muchos casos, los pacientes en estadio IIIA siguen siendo candidatos a cirugía. Con respecto al estadio IIIB, la mayoría de estos pacientes tienen enfermedad no reseccable, pero son susceptibles de recibir un tratamiento de quimiorradiación (QT-RT) con intención curativa. Sin embargo, la mayoría de pacientes en el momento del diagnóstico se encuentran en un estadio avanzado no candidatos a cirugía, por lo que las tasas de supervivencia a 5 años de estos pacientes son bajas (inferiores al 4%)[5].</p>
<p>Grados de gravedad / Estadiaje</p>	<p>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 <i>Performance Status</i> (PS) o <i>Eastern Cooperative OncologyGroup</i> (ECOG) del paciente, para el establecimiento del pronóstico y tratamiento.</p>
<p>Carga de la enfermedad*</p>	<p>El cáncer de pulmón supone una sustancial carga económica y social. Es frecuente que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente[6]. □</p> <p>En Europa, la mortalidad prematura asociada al cáncer de pulmón supuso un coste estimado de 17 billones de euros en 2008. En Estados Unidos, el gasto anual en el tratamiento del cáncer de pulmón se estimó en 13,1 billones de dólares y los costes asociados a la pérdida de productividad por muerte prematura por cáncer de pulmón se estimaron en 36,1 billones de dólares adicionales [7].</p>

* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, o necesidad de cuidador.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencia

La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores como la histología del tumor, las características moleculares, presencia de marcadores tumorales para terapias dirigidas, la edad, el estado funcional, las comorbilidades y las preferencias del paciente [6].

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 neoadyuvante o de inducción.

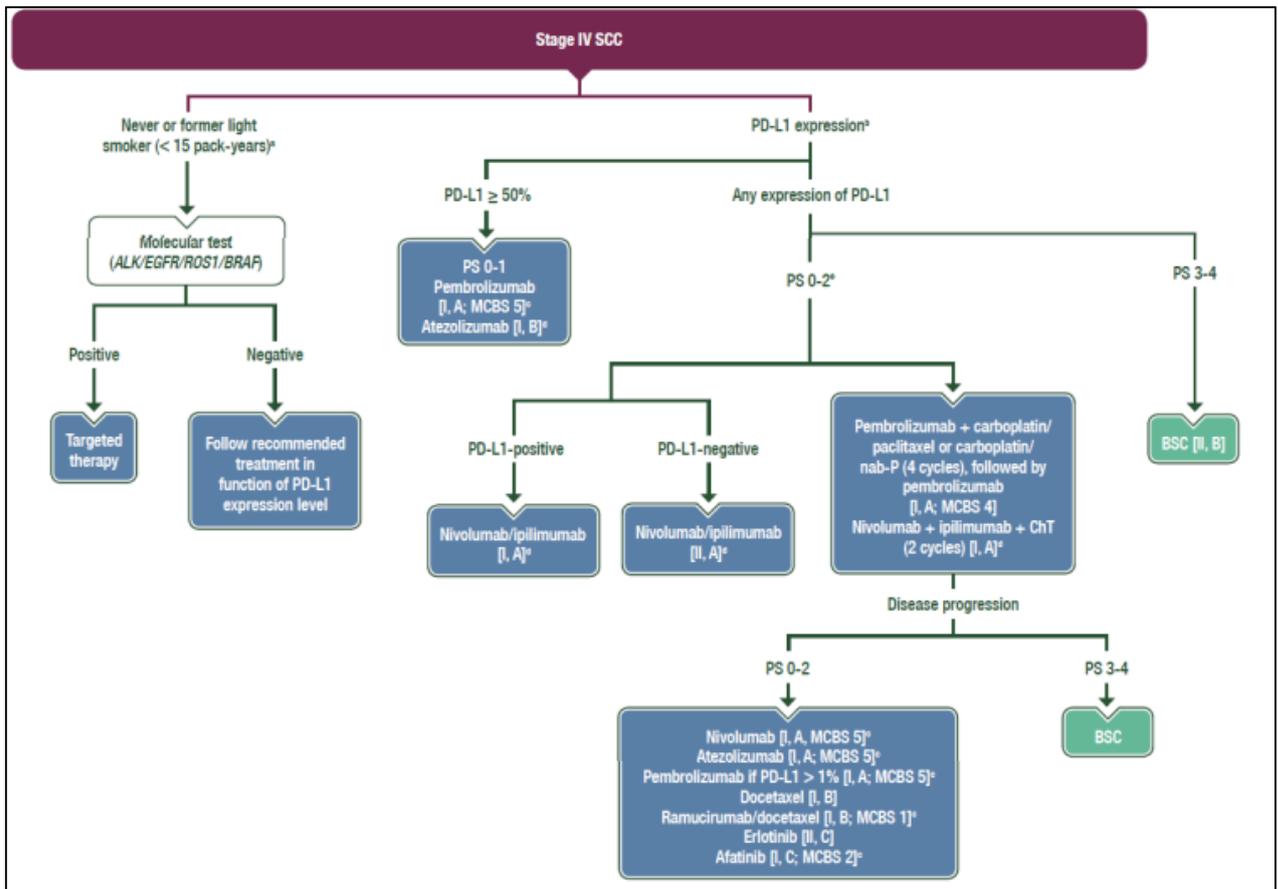
El estándar de tratamiento actual en pacientes con CPNM localmente avanzado y no resecable es la QT-RT concurrente con intención curativa, con un esquema de QT de 2-4 ciclos de doblete a base de platino y RT. Tras finalizar la QT-RT, los pacientes pasan a una vigilancia clínica activa hasta progresión a enfermedad localmente avanzada o metastásica (estadio IV). Este esquema se ha mantenido sin cambios durante las últimas 2 décadas, hasta la reciente introducción de durvalumab en mantenimiento tras la QT-RT en pacientes seleccionados.

En el caso del CPNM en estadio 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 ECOG del paciente, desaconsejan directamente el tratamiento sistémico.

Primera línea:

Las guías actuales de tratamiento priorizan la terapia dirigida en aquellos pacientes que expresen alteraciones genéticas, tales como la mutación EGFR (erlotinib, afatinib o gefitinib), ALK (alectinib, crizotinib, ceritinib), ROS-1 (crizotinib) y BRAF V600E (dabrafenib + trametinib). En el caso de ser negativos para estas alteraciones, la expresión de PD-L1 \geq 50% priorizaba, hasta la fecha, el tratamiento con pembrolizumab. En julio de 2021 atezolizumab obtuvo la indicación en CPNM metastásico, y en enero de 2022, cemiplimab fue aprobado en CPNM localmente avanzado o metastásico; ambos fármacos en pacientes con PD-L1 \geq 50% o \geq 10% de células inmunes infiltrantes de tumor en primera línea.

Sin embargo, el porcentaje de pacientes candidatos a terapia dirigida es pequeño, por lo que el tratamiento de referencia en pacientes sin alteraciones genéticas y con PD-L1 $<$ 50% o desconocido sigue siendo la quimio-inmunoterapia: un doblete de quimioterapia basada en platino con un segundo agente quimioterápico que puede ser docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed (CPNM no escamoso) o vinorelbina junto a inmunoterapia (pembrolizumab o atezolizumab). En casos seleccionados de CPNM no escamoso, la quimioterapia se puede combinar con bevacizumab. También, después de la administración de los 4-6 ciclos de quimioterapia, en pacientes con CPNM no escamoso que alcanzan un beneficio y que no presentan toxicidad inaceptable, se puede continuar con terapia de mantenimiento con pemetrexed o bevacizumab hasta progresión o toxicidad [3].



Algoritmo de tratamiento del CPNM estadio IV según última Guía de Práctica Clínica ESMO 2020 [2]

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Tabla.1 :Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Medicamento	ATEZOLIZUMAB (Tecentriq®)(6)	PEMBROLIZUMAB (Keytruda®)[8]	CEMIPLIMAB (Libtayo®)[9]
Presentación	Vial 1.200 mg/20 mL	Vial de 100 mg de solución para perfusión (25 mg/mL)	Vial de 350 mg, concentrado para solución para perfusión
Posología	840 mg cada 2 semanas, 1.200 mg cada 3 semanas o 1.680 mg cada 4 semanas.	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas	350 mg cada 3 semanas

Indicación aprobada en FT	En monoterapia, en CPNM metastásico en tumores con expresión de PD-L1 ≥ 50% en CT o ≥ 10% de células inmunes infiltrantes de tumor (CI) y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamiento ALK (1ª línea)	En monoterapia, en CPNM metastásico en tumores con expresión PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) ≥ 50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK (1ª línea)	En monoterapia, en CPNM con expresión PD-L1 ≥ 50 % de las células tumorales, sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, (1ª línea) en: <ul style="list-style-type: none"> • CPNM localmente avanzado, pacientes no candidatos a QT-RT definitiva • CPNM metastásico.
Efectos adversos	Hiporexia, disnea, eventos gastrointestinales, alteraciones cutáneas, dolor articular y fatiga	Fatiga, eventos gastrointestinales, alteraciones cutáneas y dolor articular	Infección del tracto respiratorio superior, eventos gastrointestinales, anemia, cefalea, neuropatía periférica
Utilización de recursos	Administración en Hospital de Día.		
Conveniencia	Vía intravenosa		
Situación administrativa	Financiado	Financiado	Financiado*
Indicación financiada (BIFIMED)	En monoterapia está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 50% en células tumorales (CT) o ≥ 10% de células inmunes infiltrantes de tumor (CI) y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamientos ALK	En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) ≥ 50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.	En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) que expresan PD-L1 (en ≥ 50 % de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen CPNM <u>metastásico</u> NO INCLUIDA: cemiplimab en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) que expresan PD-L1 (en ≥ 50 % de las células tumorales),

			sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen CPNM <u>localmente avanzado</u> que no son candidatos a recibir quimiorradiación definitiva
--	--	--	--

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une directamente a PD-L1 y proporciona un doble bloqueo de los receptores PD1 y B7.1, generando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, incluyendo la reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Atezolizumab promueve la interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD-L2/PD-1 [6].

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

FDA:

- Primera línea en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico que no presenten mutaciones EGFR o ALK y con PD-L1 ≥ 50% o con PD-L1 infiltrado cubriendo ≥ 10% del área del tumor (18/05/2020).

EMA:

-Primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 50% en células tumorales (CT) o ≥ 10% de células inmunes infiltrantes de tumor (CI) y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamiento ALK (01/07/2021).

AEMPS:

-En monoterapia, en CPNM metastásico en tumores con expresión de PD-L1 ≥ 50% en CT o ≥ 10% de células inmunes infiltrantes de tumor (CI) y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamiento ALK (1ª línea) (01/07/2021).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología: La dosis recomendada de atezolizumab en monoterapia es de 840 mg cada dos semanas, 1.200 mg cada tres semanas o 1.680 mg cada cuatro semanas, administrados por vía intravenosa

Forma de preparación: Hay que garantizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión. Se debe preparar en una campana de flujo laminar o una cabina de seguridad empleando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos.

Se deben extraer 20 ml de concentrado del vial y diluirlo en una bolsa de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC), poliolefina (PO), polietileno (PE), o polipropileno (PP) que contiene una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. Después de la dilución, la concentración final de la solución diluida debe estar entre 3,2 y 16,8 mg/ml.

La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución con el fin de evitar la formación de espuma. Una vez preparada la perfusión debe administrarse inmediatamente.

Forma de administración: Se administra por vía intravenosa. No se debe administrar en perfusión rápida o bolo intravenoso. La dosis inicial de atezolizumab se debe administrar durante 60 minutos, pudiendo administrarse en las posteriores infusiones durante 30 minutos si se tolera bien la primera perfusión[10].

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de atezolizumab en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años: Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario un ajuste de dosis de atezolizumab en pacientes \geq 65 años de edad.

Insuficiencia renal: De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática: De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Atezolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Embarazo: No existen datos de su uso en mujeres embarazadas. Los datos de estudios con animales demuestran que la inhibición de la vía PD-L1/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 ≥ 2 fueron excluidos de los ensayos clínicos. Este punto que pudiera parecer una limitación a priori, no lo es, ya que las guías de práctica clínica desaconsejan cualquier tratamiento quimioterápico de segunda línea en esta situación clínica [10].

4.5 Farmacocinética.

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 un 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 [10].

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

El 07/04/2021 se realizó una búsqueda bibliográfica en GERION con filtros ClinicalQueries (narrow/therapy) para la categoría de ensayos clínicos, utilizando como descriptores "atezolizumab" AND "lung cancer" AND "First line" AND "only". Se ha localizado un ensayo clínico aleatorizado fase III.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 2. Variables empleadas en el ensayo clínico: **Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC (IMPOWER-110)**[11]

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	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 b	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	Intermedia

		Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1,1.	
Variable secundaria c	Duración de la respuesta (DR)	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
	Seguridad	La seguridad se evaluó por medio de la incidencia de eventos adversos, que eran graduadas con el uso del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0. Los eventos adversos (con posibles causas inmunológicas) se agruparon según categorías preestablecidas.	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 3. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al.. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020;383(14):1328-1339. doi: 10.1056/NEJMoa1917346. PMID: 32997907.[11]

-Nº de pacientes (N):572

-Diseño: Fase III, multicéntrico, internacional, abierto y aleatorizado con 2 grupos paralelos.

La aleatorización se estratificó por el estado de expresión de PD-L1, sexo, ECOG e histología.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir atezolizumab o combinaciones de QT con platino. No se permitió el crossover entre ambos grupos.

-Tratamiento::

- **Grupo Experimental:** atezolizumab 1.200 mg vía intravenosa cada 3 semanas, hasta 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.
- **Grupo control:** combinaciones con platino* (4-6 ciclos) en perfusión intravenosa cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada o interrupción debido a la toxicidad. *

* No escamoso: cisplatino 75 mg/m²/ carboplatino AUC 6 + pemetrexed 500 mg/m²

Escamoso: cisplatino 75 mg/m² + gemcitabina 1.250 mg/m² / carboplatino AUC 5 + gemcitabina 1.000 mg/m².

-Criterios de inclusión:

1. Hombres y mujeres ≥ 18 años de edad.

2. Estado funcional medido por *Eastern Cooperative OncologyGroup* (ECOG) ≤ 1.
3. Los pacientes con diagnóstico histológico o documentado citológicamente de CPNM de células escamosas o no escamosas que presentan al diagnóstico enfermedad en estadio IV.
4. No haber recibido quimioterapia previa.
5. Expresión de PD-L1 ≥ 1% o infiltración de células inmunes en al menos ≥ 1% del área tumoral.

-Criterios de exclusión:

1. Pacientes con metástasis en el sistema nervioso central activas.
2. Tratamiento previo con terapias dirigidas**

**Posteriormente se excluyeron del análisis de eficacia 18 pacientes tras confirmarse que habían recibido terapia dirigida previa. N final= 554.

- Tipo de análisis: se consideró la población tratada excluyéndose a los pacientes que habían recibido terapia dirigida previa tras confirmación
- Cálculo de tamaño muestral: En el protocolo se estimó que el número de pacientes necesario era de 555 para que al menos un 64% tuvieran una expresión de PD-L1 ≥ 50%.
- Potencia del ensayo para medir diferencias en SG:
 - 99% para detectar un HR de 0,45 en pacientes PD-L1 ≥ 50%.
 - 85% para detectar un HR de 0,65 en pacientes PD-L1 ≥ 5%
 - 77% para detectar un HR de 0,75 en pacientes PD-L1 ≥ 1%

Se realizó un análisis intermedio preespecificado, que alcanzó la significación estadística en la variable principal (SG) y se convirtió en análisis final. Diecisiete meses después de este análisis intermedio se realizó un análisis exploratorio para ver la evolución de estos pacientes en el subgrupo de PD-L1 ≥ 50%. Los resultados obtenidos se detallan a continuación.

Resultados (1)					
Variable evaluada en el estudio	Atezolizumab	QT	HR/ RAR (IC 95%)	p	NNT
<p><i>Resultado principal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Supervivencia global (meses)</i> <p>Análisis intermedio/final:</p> <p>PD-L1 ≥ 50%</p>	<p>20,2 (16,5-NA)</p>	<p>13,1 (7,4-16,5)</p>	<p>HR: 0,59 (0,4-0,89)</p>	<p>0,01</p>	<p>-</p>
<p>PD-L1 ≥ 5</p>	<p>18,2 (13,3-NA)</p>	<p>14,9 (10,8-16,6)</p>	<p>HR: 0,72 (0,52-0,99)</p>	<p>0,04</p>	<p>-</p>
<p>PD-L1 ≥ 1</p>					

Análisis exploratorio	17,5 (12,8-23,1)	14,1 (11,0-16,6)	HR: 0,83 (0,65-1,07)	-	-
PD-L1 ≥ 50%	20,2 (17,2-27,9)	14,7 (7,4-17,7)	0,76 (0,54-1,09)	0,13	-
Resultados secundarios de interés:					
<ul style="list-style-type: none"> Supervivencia libre de progresión (meses) 					
Análisis intermedio/final:					
PD-L1 ≥ 50%	8,1 (6,8-11,0)	5,0 (4,2-5,7)	HR: 0,63 (0,45-0,88)		-
PD-L1 ≥ 5	7,2 (5,6-8,7)	5,5 (4,4-5,7)	HR: 0,67 (0,52-0,88)		-
PD-L1 ≥ 1	5,7 (5,5-7,2)	5,5 (4,6-5,7)	HR: 0,77 (0,63-0,94)		-
Análisis exploratorio					
PD-L1 ≥ 50%	8,2 (6,8-11,4)	5,0 (4,2-5,7)	HR: 0,59 (0,43- 0,81)	0,001	-
<ul style="list-style-type: none"> Tasa de respuesta objetiva (%) 					
Análisis intermedio/final:					
PD-L1 ≥ 50%					
PD-L1 ≥ 5	38,3 (29,1-48,2)	28,6 (19,9-38,6)	RAR: -9,7 (- 22,54- 3,14)		-10

PD-L1 ≥ 1	30,7 (23,8-38,3)	32,1 (25,0-39,9)	RAR:1,4 (-8,65 – 11,45)	71
Análisis exploratorio				
PD-L1≥50%	29,2 (24,0-35,0)	31,8 (26,3-37,6)	RAR: 2,6 (-5,06- 10,26)	38
• Mediana de duración de la respuesta	40,2 (31,4-49,7)	28,6 (20,6-38,2)	RAR: 11,6 (-1,3-24,5)	7
Análisis intermedio/final:				
PD-L1≥50%				
PD-L1≥5	NA (1,8-29,3)	6,7 (2,6-23,9)		-
PD-L1≥1	NA (1,8-29,3)	5,8 (2,6-23,9)		-
Análisis exploratorio				
PD-L1≥50%	NA (1,8-29,3)	5,7 (2,4-23,9)		-
	38,9 (16,1-NA)	8,3 (5,6-11,0)		-

A continuación, se muestran las curvas de SG y SLP extraídas del análisis intermedio/final del ensayo IMPOWER-110.

Curvas de SG:

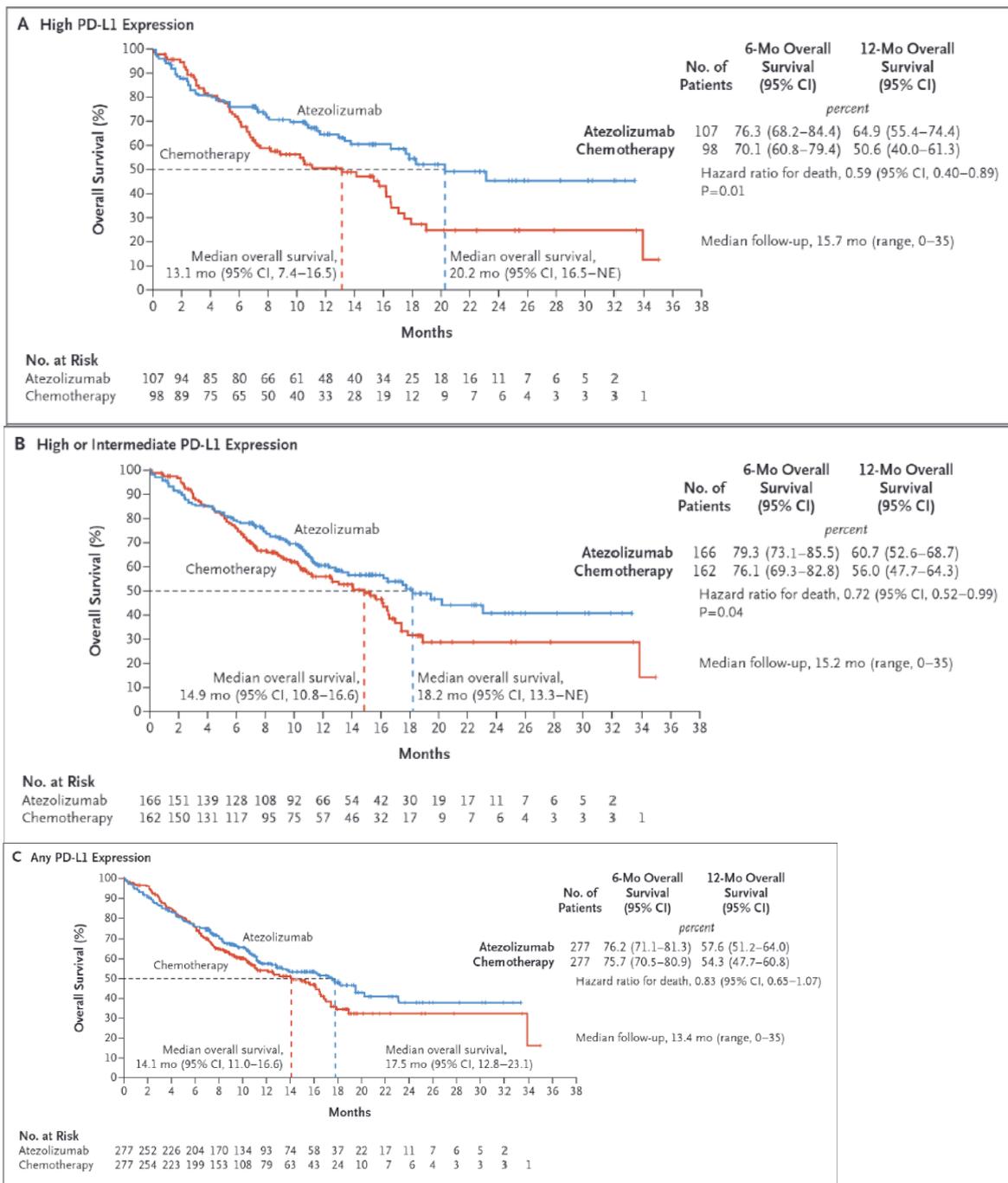
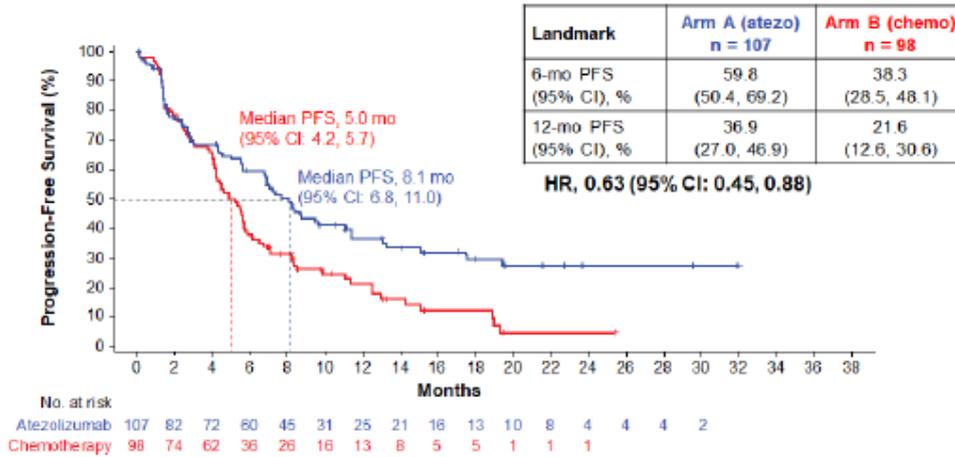


Figura 1A, 1B Y 1C: Kaplan-Meier para la SG en pacientes con PD-L1 ≥50%, ≥5% y ≥1% respectivamente en el ensayo IMPOWER-110

Curvas SLP:

A) TC3 or IC3 WT



B)

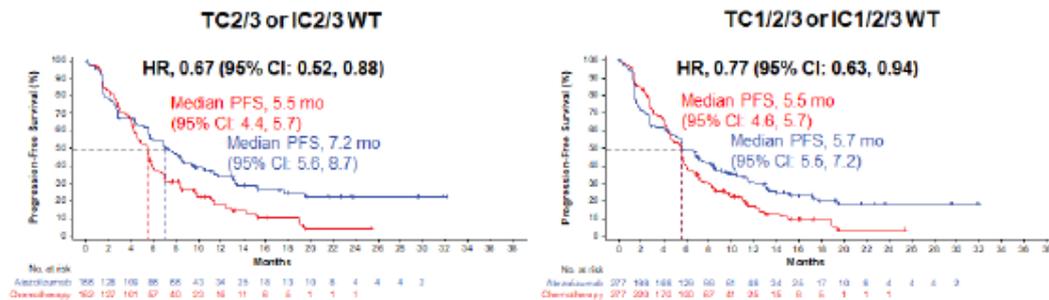


Figura 2A y 2B: Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en pacientes con PD-L1 ≥ 50% (A) ≥ 5% (B IZQUIERDA) y ≥ 1% (B DERECHA) respectivamente en el ensayo IMPOWER-110.

- *TC3 or IC3 T: pacientes con expresión PD-L1 ≥ 50%.
- *TC2/3 or IC2/3 WT: pacientes con expresión PD-L1 ≥ 5%.
- *TC1/2/3 or IC1/2/3 WT: pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1%

A continuación, se muestran las curvas de SG y SLP extraídas del análisis exploratorio del ensayo IMPOWER-110.

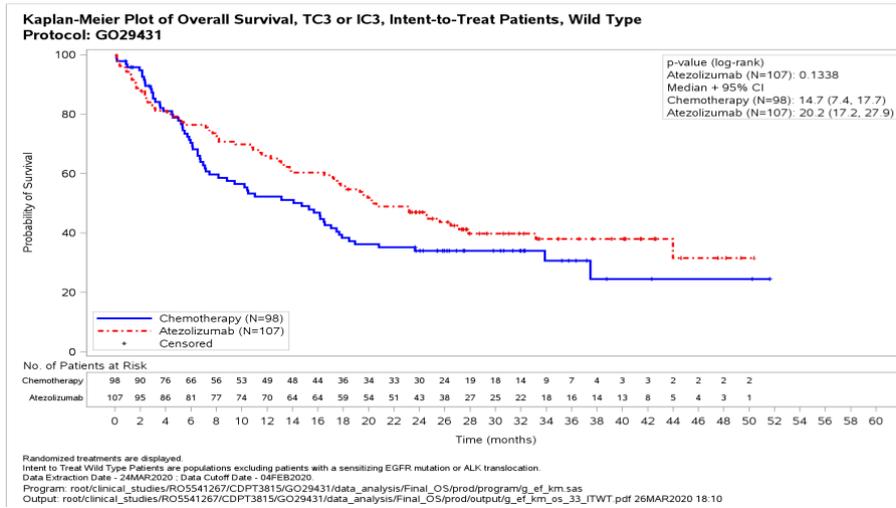


Figura 3: Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes con PD-L1 ≥ 50% en el análisis exploratorio del ensayo IMPOWER-110.

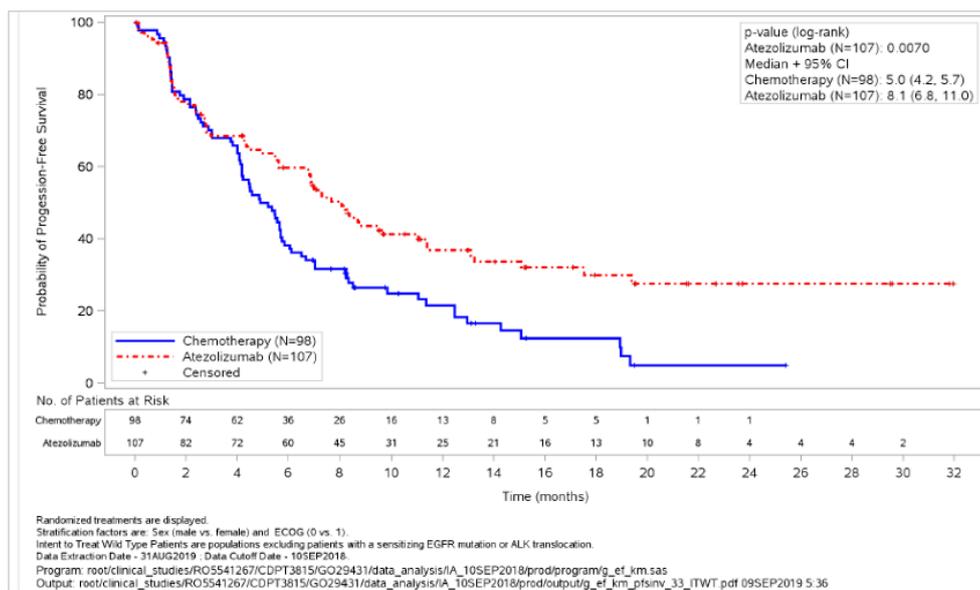


Figura 4: Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en pacientes con PD-L1 ≥ 50% en el análisis exploratorio del ensayo IMPOWER-110.

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

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

Diseño: Se trata de un ensayo clínico aleatorizado 1:1 y abierto. La aleatorización se realizó de forma estratificada según:

- ECOG del paciente (0 vs 1).
- Grado de expresión de PD-L1 (\geq 50% vs \geq 5% vs \geq 1%).
- Sexo
- Histología (escamoso y no escamoso).

Es justificable que sea un ensayo abierto debido a que la premedicación y medicación concomitante es diferente en ambos grupos de tratamiento, si bien esta diferencia podría haber sido resuelta con técnicas de enmascaramiento, como es frecuente encontrar en otros ensayos clínicos. Además, la SG, variable principal, al ser una variable objetiva se ve poco influenciada por la ausencia de enmascaramiento del ensayo. Sin embargo, la SLP sí puede verse afectada, por lo que esta variable se debería haber evaluado por un comité independiente cegado para disminuir este sesgo, pero esto no se hizo.

El tipo de análisis utilizado para la eficacia no fue por intención de tratar. El número de pacientes inicialmente incluidos fue 572, y en los resultados de eficacia se consideraron 554. Se excluyeron del análisis de eficacia 18 pacientes tras confirmarse que habían recibido terapia dirigida previa. En el análisis de la seguridad, se consideraron los pacientes que habían recibido al menos una dosis de la terapia asignada (incluidos aquellos 18 que se excluyeron del análisis de eficacia tras haber recibido terapia dirigida).

- Grupo de atezolizumab (PD-L1 \geq 50%): 107 pacientes.
- Grupo de atezolizumab (PD-L1 \geq 5%): 166 pacientes.
- Grupo de atezolizumab (PD-L1 \geq 1%): 277 pacientes.
- Grupo QT (PD-L1 \geq 50%): 98 pacientes.
- Grupo QT (PD-L1 \geq 5%): 162 pacientes.
- Grupo QT (PD-L1 \geq 1%): 277 pacientes

Por otro lado, es de destacar que el protocolo inicial del ensayo, emitido en diciembre de 2014, fue sometido a una gran cantidad de enmiendas, existiendo hasta 9 versiones del protocolo, la última de marzo de 2019. El gran número de modificaciones al protocolo inicial puede hacer que la validez interna del ensayo se vea comprometida. Algunas de las enmiendas a destacar son las siguientes:

- En la primera versión de protocolo, solo estaban incluidos los pacientes con histología escamosa del CPNMm. No fue hasta la quinta versión del protocolo (enmienda nº 4, Junio 2016) cuando se incluyeron también a los pacientes con histología no escamosa.
- En el protocolo inicial del ensayo, se estableció como variable principal la SLP. En la versión 5 del protocolo, se decidió añadir como co-variable principal a la SG para, posteriormente, en la sexta versión del protocolo (enmienda nº 5, marzo 2017) modificar de modo que la SG constituyera la única variable principal del ensayo, pasando la SLP a variable secundaria.

-En la versión 8 del protocolo (enmienda nº 9, marzo 2019) se cambió el momento establecido inicialmente para realizar el análisis exploratorio. Se decidió que éste se llevaría a cabo cuando los criterios preespecificados se cumplieran solo en la población con expresión de PD-L1 \geq 50%.

Seguimiento: El seguimiento de los pacientes es adecuado.

La mediana de seguimiento del análisis intermedio/final en pacientes con PD-L1 \geq 50% fue de 16,5 meses en el grupo de atezolizumab y 15,5 meses en el grupo de quimioterapia.

En el protocolo, se preespecificó que el análisis intermedio se realizaría cuando se alcanzasen 96 eventos (SG) y se consideraría análisis final cuando se obtuviera un HR \leq 0,657 ($p \leq$ 0,0399). Tras alcanzarse en SG un HR= 0,59 ($p=$ 0,01) se consideró el análisis intermedio como final. Sin embargo, como los datos eran aún inmaduros (se habían alcanzado solo el 50% de los eventos), se llevó a cabo un análisis exploratorio (solicitado por la EMA) tras 17 meses adicionales de seguimiento (con alrededor de un 60% de eventos alcanzados). A pesar de que este análisis exploratorio no estuviese pre-especificado, los resultados de este análisis permiten valorar la consistencia del beneficio observado en el análisis intermedio/final.

Población: En el ensayo, la población está balanceada y es representativa de la población candidata a recibir este tratamiento en la práctica clínica.

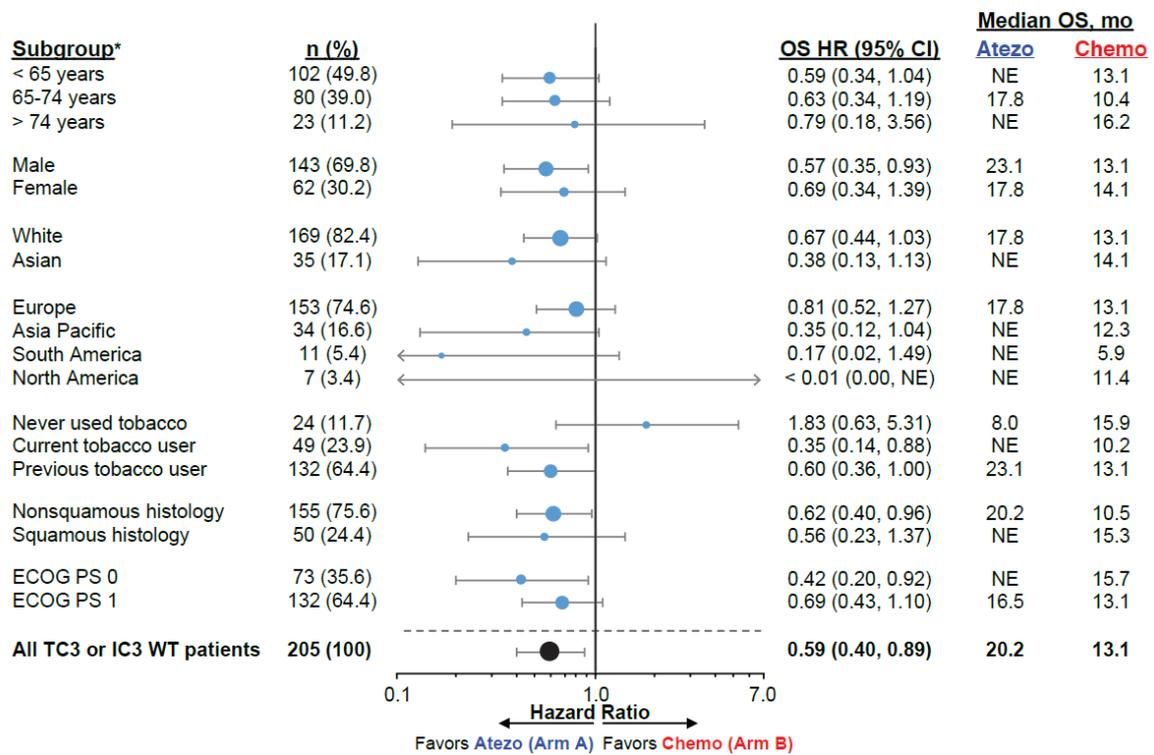
Comparador: En el ensayo pivotal, el reclutamiento comenzó en 2015, cuando aún el estándar de tratamiento consistía en QT, por lo que, en el momento del estudio, el comparador platino + pemetrexed/gemcitabina era adecuado. Sin embargo, para la valoración actual, dado que la quimioterapia ha sido sustituida por pembrolizumab, este fármaco sería el comparador más adecuado en pacientes que presentan PD-L1 $>$ 50%.

Variables medidas: La variable evaluada como principal en el ensayo es la SG. La SLP se evaluó como variable secundaria. Al tratarse el CPNM de una enfermedad de mal pronóstico con una esperanza de vida corta, la variable SG es la más adecuada para evaluar el posible beneficio de la terapia experimental. Otras variables estudiadas secundariamente son la tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta y la seguridad. La progresión se valoró por diagnóstico de imagen siguiendo criterios RECIST, práctica habitual.

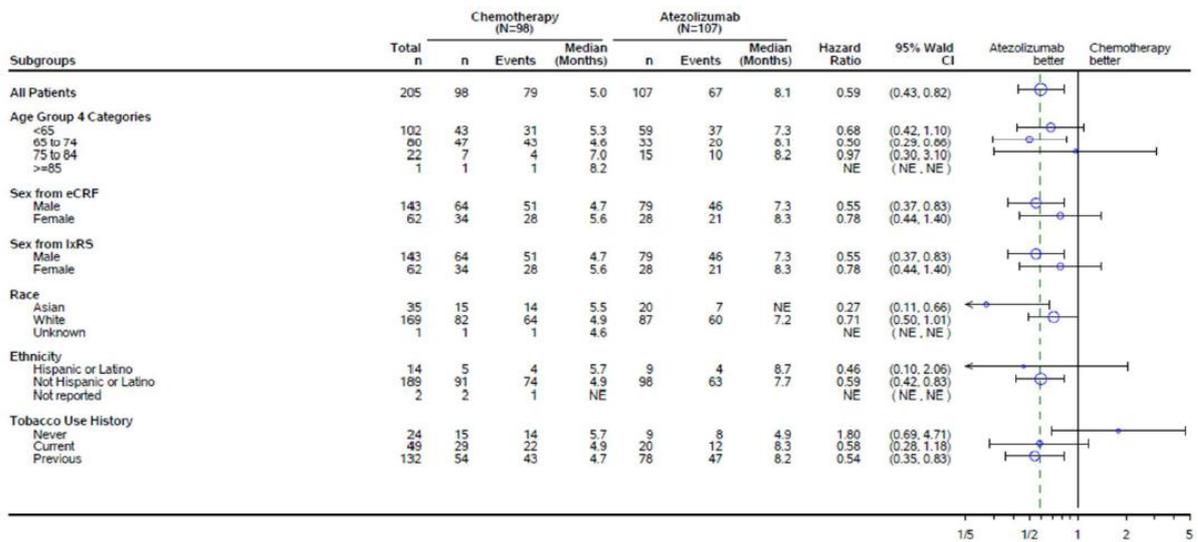
Análisis de subgrupos: Análisis pre-especificado tanto para SG como para SLP.

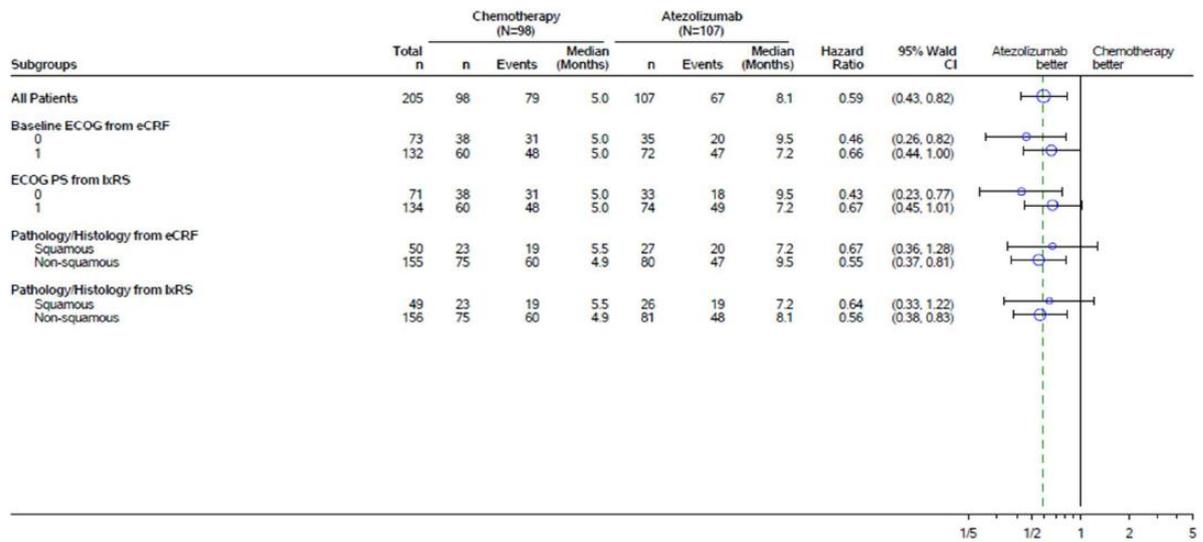
Se consideraron 7 categorías: edad (<65, 65-74 o >74 años), sexo, raza (asiática o caucásica), ECOG (0 o 1), región de reclutamiento (Asia pacífica, Sudamérica, Norteamérica y Europa), hábito tabáquico (nunca, frecuente o ex-fumador) e histología (escamoso o no escamoso). En el protocolo se habían pre-especificado además otras categorías como número de metástasis y localización de las mismas o el tamaño del tumor primario, subgrupos que no se llegaron a tener en cuenta en el ensayo pivotal.

Análisis de subgrupos de SG:



Análisis de subgrupos de SLP:





El beneficio de atezolizumab en SG y SLP frente al comparador fue consistente en los diferentes subgrupos y no hubo interacción significativa dentro de cada categoría, salvo en el caso del hábito tabáquico. En este caso, se encuentra incertidumbre del beneficio en el subgrupo de no fumadores:

p de interacción = 0,02 en SG; interacción significativa.

p de interacción = 0,07 en SLP; interacción dudosa.

Existe cierta consistencia, ya que esto se observa de forma similar en el ensayo pivotal de pembrolizumab para la misma indicación (KEYNOTE-042).

Además, existe una revisión sistemática en la que se postula la hipótesis de que pueda haber una relación entre el hábito tabáquico y una mayor respuesta a inmunoterapia en base a la teoría de que el tabaco actúa como agente mutagénico, dando lugar a que los fumadores (actuales y previos) tengan una mayor carga mutacional. Ésta a su vez se ha relacionado con mayor tasa de respuesta objetiva a inmunoterapia, por lo que se puede decir que existe cierta plausibilidad biológica, aunque se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis[12]

A pesar de haber demostrado interacción, consistencia y plausibilidad biológica, este hecho carece de relevancia en el objetivo de evaluación de la eficacia de este informe, ya que atezolizumab no ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en SG en el análisis exploratorio. Además, al tratarse de un análisis de subgrupos (fumadores-no fumadores) dentro de otro subgrupo (pacientes con PD-L1 ≥ 50%), el escaso número de pacientes (N de no fumadores = 24) hace difícil la comparabilidad de las ramas (véase la enorme amplitud del IC 95%) por lo que para poder confirmar esta hipótesis serían necesarias investigaciones adicionales; un metaanálisis por subgrupos permitiría verificar mejor la consistencia de esa posible asociación en cáncer de pulmón.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Actualmente el tratamiento estándar de CPNM metastásico depende de los niveles de PD-L1, ya que para los pacientes con PD-L1 ≥ 50%, pembrolizumab en monoterapia ha reemplazado a la

quimioterapia como tratamiento de elección, por lo que en la actualidad pembrolizumab sería el comparador adecuado.

En el estudio en evaluación, el tiempo de tratamiento fue de 4 a 6 ciclos de QT y atezolizumab cada 3 semanas hasta pérdida de beneficio clínico, progresión de la enfermedad (RECIST) o toxicidad inaceptable, al igual que en la práctica clínica habitual.

La dosis y pautas de la quimioterapia son las habituales. En cuanto a atezolizumab, la posología utilizada en el ensayo es la misma que la aprobada por la FDA para esta indicación (1200 mg cada 3 semanas).

En el ensayo pivotal, los pacientes en general son similares a los que recibirán el fármaco en el hospital, aunque no se dispone de evidencia para pacientes con metástasis cerebrales activas, los cuales no fueron incluidos en el ensayo [13]

C. Relevancia clínica de los resultados

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

Aunque el análisis exploratorio no estuviese pre-especificado, al tener una mediana de seguimiento mayor, muestra unos resultados más maduros. Por ello, para evaluar la magnitud del efecto se tendrán en cuenta estos resultados.

Atezolizumab alcanza una SG de 20,2 meses vs 14,7 meses, con una diferencia de medianas de 5,5 meses comparado con el grupo de quimioterapia. El HR de 0.76 (IC 95% 0,54-1,09) con un valor de $p=0,13$ no alcanza diferencias estadísticamente significativas en la SG.

Con respecto a SLP, atezolizumab alcanzó una mediana de 8,2 meses vs 5 meses con QT con un HR= 0,59 (0,43-0,81) y $p=0,001$. A pesar de que atezolizumab ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en SLP, este resultado carece de valor suficiente al no observarse beneficio en la SG, que es la variable de mayor relevancia clínica en esta enfermedad.

Al no haberse demostrado diferencias estadísticamente significativas en SG entre los grupos de tratamiento no procede determinar si presenta beneficio clínicamente relevante.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No hemos encontrado evidencia de ensayos clínicos “head to head” de atezolizumab con otros fármacos que justifiquen su consideración como equivalente terapéutico.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Cabría estudiar la equivalencia con pembrolizumab. Sin embargo, este fármaco ha confirmado el beneficio en supervivencia global con un análisis más maduro. Lo que no se ha podido objetivar con atezolizumab. Por tanto, puesto que estos dos fármacos presentan diferencias en su evidencia de beneficio clínico, no se pueden considerar alternativas terapéuticas equivalentes. Se presenta información adicional en el apartado de comparaciones indirectas (5.3.b).

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Para la determinación de la expresión de PD-L1 por parte de las células tumorales (TC), o bien de los linfocitos que infiltran el microambiente tumoral (IC), en el ensayo se utilizó una inmunohistoquímica anti PD-L1 específica, 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:

Description of IHC Scoring Algorithm	PD-L1 Expression Level
Absence of any discernible PD-L1 staining OR presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in tumor-infiltrating immune cells covering < 1% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC0
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in tumor-infiltrating immune cells covering between ≥ 1% and < 5% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC1
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in tumor-infiltrating immune cells covering between ≥ 5% and < 10% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC2
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in tumor-infiltrating immune cells covering ≥ 10% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC3
Absence of any discernible PD-L1 staining OR presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in < 1% tumor cells	TC0
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 1% and < 5% tumor cells	TC1
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 5% and < 50% tumor cells	TC2
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 50% tumor cells	TC3

El test diagnóstico acredita una reproducibilidad cercana al 100%, y una precisión del 96%. Es de uso completamente aplicable en práctica clínica habitual.

Las pruebas diagnósticas para el control de la progresión se basan en los criterios RECIST. Estos criterios en este tipo de fármacos no son del todo adecuados, ya que debido al mecanismo de acción de la inmunoterapia, existe la posibilidad de que algunos pacientes experimenten pseudo-progresión (pacientes que técnicamente cumplen con los criterios RECIST para la progresión de la enfermedad, pero no tienen verdadera progresión clínica y, por lo tanto, pueden continuar recibiendo el tratamiento).

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

A fecha del 26/04/2022 se realizó una búsqueda avanzada en Pubmed utilizando los términos Mesh "PD-(L)1 Inhibitors" [Mesh] OR "High Programmed Death-Ligand 1 Expression" [Mesh] AND "Network Meta-Analysis" [Mesh] AND "atezolizumab" [Mesh] AND "Non-Small-Cell Lung Cancer"[Mesh].

Se encontraron dos meta-análisis en red en población de raza caucásica ([Majem et al.](#) y [Herbst et al.](#)).

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

-Majem et al.: Los autores realizaron un meta-análisis en red con el objetivo de evaluar la eficacia de inmunoterapia anti-PD-L1 en monoterapia de primera línea en pacientes con CPNM avanzado con expresión alta de PD-L1 ($\geq 50\%$) en comparación con quimioterapia basada en platino. Se incluyeron seis ensayos clínicos con 2.111 pacientes. En las comparaciones directas, la inmunoterapia mostró una mejora significativa en SLP (HR combinada = 0,69, IC95 %: 0,52-0,90, $p = 0,007$), SG (HR combinado = 0,69, IC95 %: 0,61-0,78; $p < 0,001$).

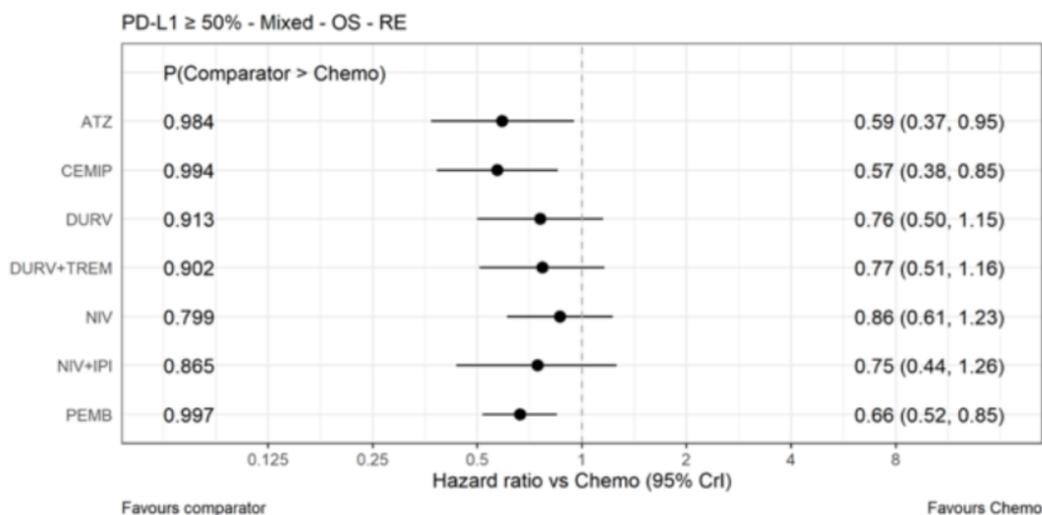
En la evaluación de la eficacia relativa para la SLP a través de la realización de comparaciones indirectas, pembrolizumab (resultados de KEYNOTE-024) ocupó el primer lugar, seguido de cemiplimab y atezolizumab, sin diferencias estadísticamente significativas entre pembrolizumab vs cemiplimab (HR 0.93, IC95 % (0.63–1.36) $p = 0.621$) y vs atezolizumab (HR 0.79, IC95 % (0.50–1.26) $p = 0.317$).

En cuanto a la SG, en la evaluación de la eficacia relativa a través de comparaciones indirectas, cemiplimab ocupó el primer lugar, seguido de atezolizumab y pembrolizumab, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas para estos fármacos: pembrolizumab vs atezolizumab (HR 0,87 IC95 % (0,58–1,29) $p = 0,483$), pembrolizumab vs cemiplimab (HR 0,84 IC95 % (0,59–1,19) $p = 0,319$) y cemiplimab vs atezolizumab (HR 0,97 IC95 % (0,58–1,60) $p = 0,893$)[14]

-Herbst et al.: Los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura y un meta-análisis en red de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con CPNM en estadio IV avanzado con expresión alta de PD-L1.

Se incluyeron 17 ensayos clínicos. Los HR de la SG a lo largo del tiempo mostraron el inicio tardío del efecto del tratamiento observado con inmunoterapia anti-PDL-1, donde atezolizumab, pembrolizumab y cemiplimab mostraron superioridad frente a la quimioterapia.

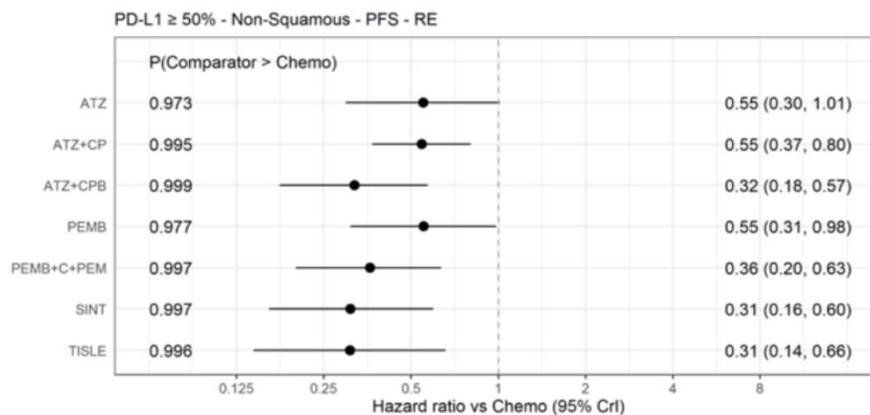
Figure S2. Mixed-histology non-small cell lung cancer: overall survival proportional hazards random effects model



ATZ, atezolizumab; C, platinum-based chemotherapy; chemo, chemotherapy; CP, carboplatin plus paclitaxel; CPB, carboplatin plus paclitaxel plus bevacizumab; Diff., difference; FP, fractional polynomial; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PD-L1, programmed death-ligand 1; PEM, pemetrexed; PEMB, pembrolizumab.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG entre pembrolizumab, cemiplimab y atezolizumab (p de interacción $> 0,1$).

(C) PFS proportional hazards random effects model



Solo se observó beneficio en SLP de inmunoterapia anti-PDL1 frente a quimioterapia en histología no escamosa, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab (p de interacción $> 0,1$) [15].

Ambos meta-análisis en red concluyen que, a pesar de no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas en SLP y SG en las comparaciones indirectas realizadas, harían falta estudios que comparen de manera directa dichas alternativas para determinar si existe superioridad de alguno frente al resto.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

Se realizó una revisión bibliográfica de otros fármacos anti PD-1 y PD-L1 en la misma indicación para poder realizar una posible comparación indirecta de elaboración propia que se verá en el punto 5.3.b.2.

Se encontraron 5 ensayos fase III:

- un ensayo de nivolumab (CheckMate026): En este ensayo nivolumab no tuvo asociación significativa con una mayor SLP y SG que la quimioterapia en pacientes no tratados anteriormente con CPNM estadio IV o recurrente que mostraban expresión de PD-L1≥ 5% [12].

- un ensayo de nivolumab + ipilimumab y nivolumab monoterapia (CheckMate 227): Se observó que independientemente del nivel de expresión de PD-L1 la combinación de nivolumab + ipilimumab mostró un beneficio modesto en SG frente a quimioterapia (estadísticamente significativo, pero clínicamente no relevante) por lo que no consiguió la autorización en esta indicación [16]
- dos ensayos de pembrolizumab (KEYNOTE 024 y KEYNOTE 042): Se demostró una asociación significativa con una mayor SG y SLP en pacientes con PD-L1 ≥ 1% que con la quimioterapia. Aunque el mayor beneficio se obtuvo en pacientes que mostraban expresión de PD-L1 ≥ 50% y por ello es la indicación financiada en la actualidad [17][18]. Además, se ha publicado un análisis más maduro del ensayo KEYNOTE 024 tras un periodo de seguimiento de 5 años en el que el beneficio observado frente a quimioterapia estándar se mantuvo en SG: 26,3 meses frente a 13,4 meses (HR 0,62 ; IC 95%(0,48–0,81)) [19]
- un ensayo de cemiplimab (EMPOWER-Lung 1): En pacientes con PD-L1 ≥ 50% aún no se ha alcanzado el objetivo de SG con cemiplimab (IC 95%: 17,9–NA) frente a quimioterapia 14,2 meses (IC 95%: 11,2–17,5; HR 0,57 (0,42–0,77); p=0·0002). Aunque se estima una mayor SG (tasa estimada de SG a los 24 meses del 50% con cemiplimab frente al 27% con quimioterapia) [20].

5.3.b.1 Comparaciones indirectas publicadas

Descrito en el apartado 5.3.a

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

En la indicación evaluada y en el momento de elaboración del presente informe, pembrolizumab era el único fármaco financiado tras haber demostrado beneficio en SG y SLP frente a QT. Atezolizumab ha demostrado beneficio en SLP, pero su beneficio en el análisis intermedio/final no ha sido confirmado en un análisis más maduro, por lo que carece de sentido la elaboración de una comparación indirecta propia entre ambos fármacos.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**: La versión 3.2022 de la guía para CPNM de la NCCN recomienda atezolizumab en monoterapia como primera línea, en pacientes con CPNM avanzado escamoso y no escamoso, con expresión de PD-L1 ≥ 50% y negativo a mutaciones EGFR o reordenamiento de los genes ALK y ROS [21]
- **Guía práctica clínica de la European Society for Medical Oncology (ESMO)** actualización de septiembre de 2020 recomienda atezolizumab para pacientes con CPNM en estadio IV con EGFR y ALK negativo y ECOG 0-1 (nivel de evidencia: [I, B]) en primera línea y monoterapia en casos de PD-L1 ≥ 50%. Para pacientes con expresión de PD-L1 ≥

1% se recomienda atezolizumab en primera línea en combinación con quimioterapia estándar basada en carboplatino y nab-paclitaxel o bien en combinación con bevacizumab + carboplatino + paclitaxel [1, A][2].

- **Guía de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)** actualización de enero 2020: pacientes con CPNM sin mutación tumoral que sensibilice a EGFR o reordenamiento del gen de ALK o ROS1 y con un ECOG 0-1, recomienda atezolizumab combinado con carboplatino + paclitaxel + bevacizumab (nivel de evidencia intermedio) cuando no está contraindicado bevacizumab, o bien combinado con carboplatino + nab-paclitaxel (nivel de evidencia bajo) en primera línea cuando presenten expresión de PD-L1 \geq 50%[22].
- **Guía clínica cáncer de pulmón. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)** actualización de octubre 2018: recomienda atezolizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM metastásico que presentan expresión de PD-L1 < 50% y no tienen mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK o ROS1, en combinación con platino + pemetrexed [I,B] o carboplatino + paclitaxel + bevacizumab [I,A] en histología escamosa, y en combinación con platino + taxano [I,B] en histología no escamosa (19). Un informe de evaluación de atezolizumab realizado recientemente (octubre 2021) por esta sociedad sitúa a atezolizumab como una alternativa terapéutica a pembrolizumab en pacientes con CPNM metastásico con PD-L1 \geq 50%, si bien la guía de práctica clínica para esta enfermedad no ha sido actualizada [23].

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel internacional:

- **Guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** publicación de junio de 2021: recomienda atezolizumab o pembrolizumab como primera línea en pacientes con CPNM avanzado escamoso y no escamoso, con expresión de PD-L1 < 50% y negativo a mutaciones EGFR o reordenamiento de los genes ALK y ROS1 [24].
- **La agencia de medicamentos y tecnología sanitaria de Canadá (CADTH) y el Scottish Medicines Consortium (SMC):** aún no han emitido informe para esta indicación (sin fecha prevista de publicación).

A nivel nacional:

Se dispone de **Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico (IPT, 9/2022. V2, Fecha de adopción 21 de diciembre 2021, publicación: 29 de junio de 2022):**

CONCLUSIÓN

Atezolizumab en monoterapia ha demostrado una eficacia superior a la quimioterapia basada en platino, en términos de SG y SLP como tratamiento de 1ª línea en pacientes adultos con CPNM metastásico, con expresión PD-L1 ≥ 50% en CT o ≥ 10% de células inmunes infiltrantes de tumor y que no expresan alteraciones EGFR o ALK, al mejorar SG, SPL y TRO en un ensayo clínico fase III, abierto. Atezolizumab obtuvo una mejora significativa en SG (20,2 vs. 13,1 meses; HR 0,59, IC95% 0,4-0,89; p=0,01) en el análisis principal preespecificado. Este beneficio se observó también en SLP (HR 0,59, IC95% 0,43-0,81) y TRO (40,2 % vs 28,6, con una duración 38,9 meses vs. 8,3, para atezolizumab y quimioterapia, respectivamente).

En el análisis exploratorio posterior solicitado por la EMA el resultado en SG (HR 0,76, IC95% 0,54, 1,09) no alcanzó la significación estadística, lo que sugiere una alguna incertidumbre sobre la magnitud del beneficio en SG, si bien los resultados pueden haberse visto afectados por las terapias usadas en 2ª línea (tras progresión). Atezolizumab también obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en SLP, mediana 8,2 meses vs 5,0 meses, respectivamente (HR 0,59, IC95% 0,43-0,81). La TRO fue 40,2 % vs 28,6, con una duración 38,9 meses vs. 8,3, para atezolizumab y quimioterapia, respectivamente.

En los subgrupos preespecificados de pacientes con alta expresión PD-L1, se observaron de forma consistente mejoras en SG y SLP a favor de atezolizumab, incluyendo las diferentes histologías (escamosa/no escamosa). En cuanto a la seguridad, el tratamiento en monoterapia con atezolizumab mostró un perfil similar al observado en sus otras indicaciones aprobadas en monoterapia.

En comparación con la quimioterapia basada en platino, atezolizumab presentó una menor frecuencia de EA grado 3-4, así como un menor porcentaje de discontinuaciones debidas a EA, sugiriendo una mejor tolerancia y un perfil de toxicidades manejable en práctica clínica.

En el momento actual no se dispone de comparaciones que permitan analizar la eficacia relativa de los fármacos anti- PD-1/PD-L1 aprobados en monoterapia en esta indicación.

Teniendo en cuenta los resultados de atezolizumab en pacientes con CPNM metastásico, expresión PD-L1 (≥ 50% en CT o ≥ 10% de células inmunes infiltrantes de tumor) y sin alteraciones EGFR o ALK, atezolizumab se considera una opción a pembrolizumab en el tratamiento en monoterapia en 1ª línea.

La evaluación económica muestra un RCUI por encima de los umbrales utilizados comúnmente. Una reducción del precio de atezolizumab de un 15% situaría el RCUI por debajo de los mencionados umbrales.

A la vista de los resultados de la evaluación económica, la introducción de atezolizumab en el sistema produciría una disminución del impacto económico que supone el tratamiento de estos pacientes con las tasas de penetración asumidas y posibilitaría la competencia en este escenario.

Con los datos de eficacia y seguridad disponibles, Tecentriq® (atezolizumab) se considera una alternativa a Keytruda® (pembrolizumab) y a Libtayo® (cemiplimab) en el tratamiento en monoterapia en 1ª línea de pacientes adultos con CPNM metastásico, expresión PD-L1 (≥ 50% en CT o ≥ 10% de células inmunes infiltrantes de tumor) y sin alteraciones EGFR o ALK.

En base a los criterios de financiación, en la selección del tratamiento, se deberán considerar criterios de eficiencia [6].

5.4.3 Otras fuentes.

Uptodate: recomienda el uso de pembrolizumab o atezolizumab en pacientes con CPNM metastásico y PD-L1 ≥ 50% sin enfermedad de rápida progresión como terapia preferente.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La evaluación de la seguridad se basa en datos del ensayo pivotal fase III. Además, se utilizan los datos incluidos en el informe EPAR de la EMA y en la ficha técnica de atezolizumab.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En el análisis de seguridad del ensayo fase III, a diferencia del análisis de eficacia se incluyeron a los 18 pacientes que habían recibido terapia dirigida, siendo el número de pacientes para el estudio de seguridad 572, en vez de 554.

Los **efectos adversos (EA) relacionados con cualquier tratamiento** (según lo determinado por el investigador) ocurrieron en el 90,2% de los pacientes en el grupo de atezolizumab (A) y en el 94,7% de los pacientes en el grupo QT.

Los **EA de grado 3-4** relacionados con el tratamiento ocurrieron en un 30,1% del brazo de atezolizumab vs. 52,5% en el de quimioterapia, siendo los **efectos adversos más comunes** relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 anemia, neutropenia y trombocitopenia, todos ellos en el grupo de QT.

Los **EA de grado 5** relacionados con el tratamiento fueron del 3,8% en el grupo de atezolizumab vs. 4,2% en el de QT. En total 22 pacientes (11 en el grupo de atezolizumab y 11 en el de QT) fallecieron por EA relacionados con el tratamiento.

Los **EA graves** relacionados con el tratamiento se informaron en un 28,3% en el brazo A vs. 28,5% QT.

Los **EA tipo inmunológicos** ocurrieron en el grupo A en un 40,2%: fueron de grado 3,4 en un 6,6%. Por otro lado, en el grupo QT ocurrieron en un 16,7%, de los cuales un 1,5% fueron de grado 3-4. Los más comunes fueron rash, hipotiroidismo y alteración de la función hepática.

En ningún grupo se notificó ningún EA inmunológico de grado 5.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos del ensayo pivotal. Los datos descritos en la tabla reflejan una exposición del fármaco atezolizumab con una mediana de 5,3 meses y QT (cisplatino mediana 2,1 meses, carboplatino 2,3 meses, gemcitabina 2,6 meses y pemetrexed 3,5 meses)

Tabla 4: Referencia Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC (IMPOWER-110)
 [11]

Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	ATEZOLIZUMAB N (286)	QT N (263)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
Cualquier grado:					
- Náuseas	39 (13,6%)	89 (33,8%)	20,20 (13,24- 27,16)	<0,0001	5
- Fatiga	37 (12,9%)	46 (17,5%)			
- Anemia	44 (15,4%)	125 (47,5%)	32,1 (24,76-39,44)	<0,0001	3
- Disminución del apetito	44 (15,4%)	50 (19%)			
- Neutropenia	4 (1,4%)	74 (28,1%)	26,7 (21,1-32,3)	<0,0001	4
- Estreñimiento	35 (12,2%)	57 (21,7%)	9,5 (3,24-15,76)	0,003	11
- Astenia	37 (12,9%)	46 (17,5%)			
- Disminución recuento plaquetas	1 (0,3%)	22 (8,4%)	8,1 (4,69-11,51)	<0,0001	12
- Trombocitopenia	7 (2,4%)	44 (16,7%)	14,3 (9,46-19,14)	<0,0001	7
- Disminución recuento neutrófilos	0	19 (7,2%)	7,2 (4,08-10,32)	<0,0001	14
- Neutropenia febril	0				
-Hiponatremia		9 (3,4%)	3,4 (1,21-5,59)	0,0016	29
-Neumonía	17 (5,9%)	12 (4,6%)			
-Hiperkalemia	14 (4,9%)	17 (6,5%)			
-Hepatitis	12 (4,2%)	8 (3%)			
-Rash	46 (16,1%)	22 (8,4%)	-7,7 (- 13,12 -(-2,28))	0,0061	-13
-Neumonitis	44 (15,4%)	19 (7,2%)	-8,2 (- 13,42- (-2,98))	0,0027	-12
-Reacciones infusionales	11 (3,8%)	1 (0,4%)	-3,4 (- 5,74- (-1,06))	0,0055	-29
-Colitis		0			

	4 (1,4%)	0			
Grado 3-4	3(1%)				
- Náuseas		5(1,9%)			
- Fatiga	1 (0,3%)	6 (2,3%)			
- Anemia	2(0,7%)	48 (18,3%)			
- Disminución del apetito	5 (1,7%)	0	16,6 (11,69-21,51)	<0,0001	6
- Neutropenia	2 (0,7%)	46 (17,5%)			
- Estreñimiento	2 (0,7%)	2 (0,8%)	16,8 (12,11-21,49)	<0,0001	6
- Astenia	3 (1%)	5 (1,9%)			
- Disminución recuento plaquetas	2 (0,7%)	11 (4,2%)			
- Trombocitopenia	0		4,2 (1,78-6,62)	0,0005	24
- Disminución recuento neutrófilos	1 (0,3%)	10 (3,8%)	6,9 (3,71-10,09)	<0,0001	14
- Neutropenia febril	0		3,8 (1,49-6,11)	0,0009	26
-Hiponatremia		9 (3,4%)			
-Neumonía	0	6 (2,3%)	3,4 (1,21-5,59)	0,0016	29
-Hiperkalemia	6 (2,1%)	9 (3,4%)			
-Hepatitis	7 (2,4%)	3 (1,1%)			
-Rash	6 (2,1%)	1 (0,4%)			
-Neumonitis	12 (4,2%)	2 (0,8%)	-3,8 (- 6,25- (-1,35))	0,0033	-26
-Colitis	3 (1%)	0			
	2 (0,7%)	0			
	2 (0,7%)				

(*) RAR y 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.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No procede

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

A fecha de 26/04/2022 se realizó una búsqueda avanzada en Pubmed utilizando los términos Mesh "PD-(L)1 Inhibitors" [Mesh]"Non-Small-Cell Lung Cancer"[Mesh] AND "Safety data" Mesh] . Se encontró un meta-análisis en red de seguridad en población caucásica (se excluyeron estudios en neoadyuvancia).

-Garcia Campelo et al.: Los autores realizaron un meta-análisis en red con el objetivo de evaluar la seguridad de la monoterapia con inmunoterapia anti-PDL-1 en primera línea en pacientes con CPNM avanzado en comparación con la quimioterapia basada en platino. Se comparó el riesgo de eventos adversos (EA).

Se incluyeron 6 ensayos clínicos de fase III, obteniendo un total de 4.053 pacientes. Los resultados mostraron una reducción del riesgo de EA de cualquier grado relacionados con el tratamiento (riesgo relativo (RR) = 0,722, IC del 95 %: 0,667-0,783, p = 0,002), y EA de grado 3-5 (RR = 0,406, IC del 95 %: 0,340- 0,485, p= 0,023) en inmunoterapia frente a quimioterapia.

Por el contrario, se estimó un mayor riesgo de EA relacionados con el sistema inmunitario (EAsi) para la inmunoterapia frente a la quimioterapia. También se midió el RR de EA en inmunoterapia anti PDL-1 (atezolizumab, durvalumab) vs PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab). **Se obtuvo un menor riesgo de eventos adversos que condujeron a la suspensión del tratamiento en el subgrupo anti-PD-L1 (RR = 0,47, IC del 95%: 0,29-0,75, p = 0,001);** sin embargo, esta diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos de anti-PD-L1 y anti-PD-1 no se alcanzó para otros resultados de seguridad analizados [25].

-EA grado 3–4: RR (anti-PD-L1/PD-1) = 0,86 95%CI: 0,54, 1,36, p = 0,347,

-EA grado 5: RR (anti-PD-L1/PD-1) = 0,61 95%CI: 0,16, 2,42, p = 0,492,

-EAsi de cualquier grado: RR (anti-PD-L1/PD-1) = 0,67 95%CI: 0,34, 1,30, p = 0,173

-EAsi grado 3–4: RR (anti-PD-L1/PD-1) = 0,57 95%CI: 0,18, 1,75, p = 0,31,

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Uso en poblaciones especiales

Pediatría: no se ha establecido todavía la seguridad, ni la eficacia de pembrolizumab en población pediátrica (menores de 18 años).

Mayores de 65 años: en general, no se han notificado diferencias en la seguridad o eficacia en esta población. No es necesario realizar un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta subpoblación.

Insuficiencia hepática: no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Atezolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con atezolizumab. Como atezolizumab se elimina de la circulación mediante catabolismo, no se esperan interacciones metabólicas medicamentosas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con atezolizumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de atezolizumab. Sin embargo, se pueden utilizar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores para tratar las reacciones adversas inmunorrelacionadas, después de comenzar el tratamiento con atezolizumab.

Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas humanas G1 (IgG1) atraviesan la barrera placentaria y atezolizumab es una IgG1; por lo tanto, atezolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo.

Atezolizumab no se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento con este medicamento.

Lactancia

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con atezolizumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Monitorización de efectos adversos

Monitorización de signos y síntomas de neumonitis, colitis, hepatitis (cambios en la función hepática, como aumento de las transaminasas, bilirrubina, etc.) nefritis o disfunción renal (cambios de la función renal y creatinina) y función tiroidea (utilizando el reemplazo en caso necesario).

7. ÁREA ECONÓMICA

El precio se ha calculado a partir del PVL con los descuentos por RD en cada caso (deducción del 7,5%), más el 4% de IVA.

No se tienen en cuenta los costes directos asociados por ser idénticos en las distintas alternativas.

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Al ser pembrolizumab el único fármaco autorizado y financiado en esta indicación, se compara su coste frente al de atezolizumab tomando como valor de referencia la mediana de SLP obtenida en los ensayos pivotaes IMPOWER-110 y KEYNOTE-024, puesto que en la práctica clínica es la progresión de la enfermedad lo que marca el fin de tratamiento y por tanto su duración.

Tabla 5: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	medicamento	
	Atezolizumab (Tecentriq®)	Pembrolizumab (Keytruda®)
	Vial 1200 mg/20 mL	Vial de 100 mg de solución para perfusión (25mg/mL)
Precio notificado unitario* (PVL-7,5%+IVA)	4318,17 €	3430,47 €
Posología	1.200 mg cada 3 semanas**	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas***
Coste ciclo (21 días)	4318,17 €	6860,94 €
Coste día	205,63 €	326,71 €
Duración del tratamiento (días de tratamiento durante SLP)	243	309
Coste tratamiento completo	49.968,1€	100.953,4€
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	-50.985,3€	---
* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc. ** Se utilizan las dosis del ensayo IMPOWER110. *** Se utiliza la dosis autorizada y financiada para la indicación evaluada. ****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado		

Se realiza un análisis de sensibilidad con una potencial reducción del precio en torno a un 50% y 60% para atezolizumab y pembrolizumab, respectivamente. Además, en caso de pembrolizumab, el laboratorio se compromete a entregar envases sin cargo, equivalentes a un -2% adicional sobre el precio de financiación, obteniendo los siguientes costes de tratamiento.

	Medicamento	
	Atezolizumab (Tecentriq®)	Pembrolizumab (Keytruda®)
	Vial 1200 mg/20 mL	Vial de 100 mg de solución para perfusión (25mg/mL)
Precio notificado unitario* (PVL-7,5%+IVA)	2081,8€	1325,2€**

Posología	1200 mg cada 3 semanas***	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas****
Coste ciclo	2081,8€	2650,4€
Coste día	99,1€	126,2 €
Duración del tratamiento (días de tratamiento durante SLP)	243	309
Coste tratamiento completo	24.081,3€	38.998,7€
Coste incremental (diferencial) ***** respecto a la terapia de referencia	-14.917,4 €	---
<p>* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc. ** Valor obtenido al aplicar el -2% adicional sobre el precio notificado. ** Se utilizan las dosis del ensayo IMPOWER110. **** Se utiliza la dosis autorizada y financiada para la indicación evaluada. *****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado</p>		

El precio de atezolizumab está pendiente de revisión a la baja si se financia esta nueva indicación en España, lo cual está previsto [26]. Además, puede estar sujeto a ofertas o reducciones, por lo que el ahorro calculado se vería incrementado. Por otro lado, esto obligaría a pembrolizumab a reducir su coste para intentar mantener la competencia en esta indicación.

Hay que tener en cuenta que el coste más bajo de atezolizumab se debe en parte a que se ha considerado una duración del tratamiento inferior, por una SLP menor para este fármaco en el ensayo pivotal, lo cual puede suponer un sesgo al tratarse de poblaciones de estudios distintos. Si se considerase 309 días para los dos fármacos, la diferencia de coste sería menor, de -9.171,10€.

A continuación, se calcula el coste incremental de atezolizumab frente a la quimioterapia estándar, pues se trata del comparador en el ensayo pivotal IMPOWER-110 y era el tratamiento estándar en esta patología antes de la aparición de la inmunoterapia.

Para simplificar los cálculos, asumimos que en todos los pacientes del grupo de QT se usó cisplatino (ya que es el platino usado preferentemente en la práctica clínica) y que el número de ciclos recibido fue 4.

Para el cálculo de la duración del tratamiento completo con pemetrexed (inducción + mantenimiento) se ha tomado como referencia el valor de SLP en pacientes con PD-L1 ≥ 50% en el subgrupo de histología no escamosa (4,9 meses). Si restamos a este dato la duración de la inducción (4 ciclos de 21 días), obtenemos la duración del mantenimiento.

Dado que no todos los pacientes con histología no escamosa tras recibir cisplatino + pemetrexed en inducción (4 ciclos) son candidatos a recibir pemetrexed en mantenimiento (77%) por haber progresado antes de recibir los 4 ciclos [27], para el cálculo del coste de tratamiento en dicho subgrupo tomaremos un valor medio calculado como la suma del coste de la inducción y el producto del coste de mantenimiento por el factor 0,77 (inducción + mantenimiento x 0,77).

Tabla 7. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

Medicamento			
	Atezolizumab (Tecentriq®)	Gemcitabina + platino (Histología escamosa)	Pemetrexed + platino (Histología no escamosa)
Precio notificado unitario*	Vial 1200mg 2081,8€	Gemcitabina 1000mg vial: 45,45€ Cisplatino 10mg vial: 2,32€	Pemetrexed 100mgvial: 161,6€ Cisplatino 10mg vial: 2,32€
Posología **	1200 mg	Gemcitabina 1250mg/m ² + Cisplatino: 75mg/m ²	Pemetrexed 500mg/m ² , + Cisplatino: 75mg/m ²
Coste ciclo	2081,8€	Gemcitabina+cisplatino: 272,7€ + 30,2€= 302,9€	Pemetrexed+cisplatino: 1454,4€+30,2€=1484,6€
Coste/día	99,1€	Gemcitabina+cisplatino:14,42€	Pemetrexed+cisplatino:70,7€ Pemetrexed mantenimiento: 69,3€
Duración del tto ***	243	84 días	84 días (inducción)+ 63 días (mantenimiento con pemetrexed)
Coste tratamiento completo	24.081,3€	Gemcitabina+cisplatino:1.211,3€	Pemetrexed+cisplatino: 5.939€ + Mantenimiento pemetrexed: 4.366€ x0,77=3.362€ TOTAL: 9.301€
Coste incremental (diferencial)	-	Gemcitabina+cisplatino:-22.870€	Pemetrexed+cisplatino:-14.780,3€

- Precio de QT suponiendo una dosis ajustada a una SC de 1,7 m² en QT.

- El tratamiento con QT se administra el día 1 del ciclo de 21 días excepto gemcitabina que se administra los días 1 y 8 del ciclo de 21 días.

*Precio notificado unitario (PVL-7,5%+IVA) en atezolizumab y pemetrexed. Para el resto: PVL+IVA

** Se utilizan las dosis del ensayo IMPOWER-110

***Se tiene en cuenta la duración de tratamiento para el grupo QT de 4 ciclos y para atezolizumab se toma como referencia la mediana de SLP.

7.2 Coste eficacia incremental (CEI).

No se calcula, ya que no se alcanzó la significación estadística en la SG en el análisis exploratorio posterior solicitado por la EMA.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en España, Andalucía y en el hospital.

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), España contaba con una población aproximada de 47,45 millones de habitantes en 2020, y Andalucía, 8,46 millones[28]

En el año 2020 se diagnosticaron en España alrededor de 29.188 nuevos casos de cáncer de pulmón. En Andalucía, haciendo una extrapolación por población tendríamos un 18% de los nuevos casos (5.254 pacientes).

Aproximadamente un 61% (17.804) de los pacientes con CPNM son diagnosticados en estadio IIIB-IV, de los cuales un 66% (11.751) son candidatos a recibir tratamiento sistémico[29]

NOTA: Hay que considerar que numerosos pacientes diagnosticados en estadios anteriores al IIIB acaban también en estadio metastásico (esto aumentaría la población candidata), y que otros con estadio IIIB fallecen sin llegar a presentar metástasis y no serían candidatos, ni por evidencia disponible, ni por indicación aprobada, a la combinación estudiada (esto disminuiría la población candidata). Estos casos no han llegado a ser cuantificados en el presente informe.

En el presente informe se ha tomado como referencia un hospital andaluz de 652 camas que atiende a una población de aproximadamente 200.000 habitantes. Haciendo la misma extrapolación por población obtendríamos 50 casos anuales de CPNM candidatos a tratamiento sistémico.

Teniendo en cuenta la incidencia de expresión de PD-L1 ≥ 50% (26%) en el ensayo pivotal KEYNOTE-024 en el que incluyeron a pacientes independientemente de su expresión de PD-L1, el número estimado de pacientes candidatos a recibir atezolizumab en la indicación evaluada es:

-En España: 3.055

-En Andalucía: 549

-En un hospital andaluz 652 camas: 13

Se extrae el dato del número de pacientes tratados con pembrolizumab en primera línea en un hospital andaluz de 652 camas durante el año 2020 (12 pacientes): este dato se corresponde con los pacientes que serían candidatos a recibir atezolizumab si se decidiera su inclusión en la guía farmacoterapéutica (GFT) del hospital. Este dato real es similar al dato teórico calculado anteriormente para un hospital de estas mismas características.

Tabla 8. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en España, Andalucía y el hospital y coste estimado anual.

Nº anual de pacientes	Coste incremental (diferencial) por paciente*	Impacto económico anual**
3.055 pacientes en España	-14.917,4€	-45.572.657€
549 pacientes en Andalucía	-14.917,4€	-8.189.652,6€

13 pacientes por Hospital	-14.917,4€	-193.926,2€
*Extraído del punto 7.1.		
**Diferencia entre el coste anual de ambas alternativas en cada subpoblación estudiada.		

Interpretación: Al no calcularse el coste eficacia incremental por no alcanzarse la significación estadística en la SG en el análisis exploratorio, se parte de los resultados de coste diferencial por paciente (tabla 6) y estimación del número de pacientes candidatos a recibir atezolizumab según la incidencia de expresión PD-L1 ≥ 50% del ensayo de pembrolizumab. Se estima que durante un año serán tratados un total de 13 pacientes con atezolizumab en la indicación evaluada. El coste anual para el hospital se reduciría 193.926,2 euros.

7.4. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital de atezolizumab frente a quimioterapia basada en platino.

Se parte del dato teórico estimado de pacientes candidatos a recibir tratamiento con atezolizumab a nivel de un hospital de 652 camas extraídos del apartado 7.3, el resultado de coste diferencial por paciente estimado en la tabla 6, y el resultado de eficacia incremental obtenido en el apartado 5.2 en pacientes con CPNM con expresión PD-L1 ≥ 50% del ensayo del ensayo IMPOWER-110 al emplear atezolizumab en lugar de quimioterapia basada en platino.

Además, dado que la distribución de CPNM escamoso es 25-32% [1][2], se toma como valor medio un 28% para el cálculo de pacientes candidatos a recibir gemcitabina + cisplatino. El 72% restante (no escamoso) sería candidato a recibir pemetrexed + cisplatino. Para el cálculo del coste diferencial por paciente se utilizan los datos obtenidos en la tabla 7 de coste diferencial por paciente para los esquemas gemcitabina + cisplatino y pemetrexed + cisplatino frente a atezolizumab.

Tabla 9. Estimación propia de impacto presupuestario y unidades de eficacia anual en el hospital de atezolizumab frente a quimioterapia basada en platino.

Nº de pacientes candidatos anual	Coste incremental por paciente	Diferencia en SG por paciente (años)	Impacto económico	Unidades de eficacia
Escamoso= 4	-22.870€	0,59*	-91.480€	7,69
No escamoso= 9	-14.780,3€		-133.022,7€	
Total=13	-		-224.502,7	

* Obtenido de la diferencia en SG de atezolizumab (20,2 meses)- SG de quimioterapia basada en platino (13,1)=7,1 meses=0,59 años.

Interpretación: Se estima que durante un año serán tratados un total de 13 pacientes con atezolizumab en CPNM con expresión PD-L1 ≥ 50%: 4 pacientes con diagnóstico de CPNM escamoso y 9 pacientes con CPNM no escamoso. El coste anual para el hospital se reduciría un

total de 224.502,7 euros frente a quimioterapia basada en platino. El beneficio global que se obtendrá será de 7,69 años de vida.

7.5 .Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

En el caso de atezolizumab, su pauta de administración es en perfusión intravenosa de 30 minutos cada dos, tres o cuatro semanas, al igual que su alternativa pembrolizumab en primera línea de cáncer de pulmón. Sin embargo, pembrolizumab permite espaciar la administración de 3 a 6 semanas administrando 400 mg en lugar de 200 mg, pauta de mayor comodidad para el paciente.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

En este caso no se estima que la forma de administración de atezolizumab pueda influir negativamente en la adherencia del tratamiento.

9. ÁREA DE CONCLUSIONES.

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

EFICACIA:

Atezolizumab en monoterapia ha demostrado una eficacia superior a la quimioterapia basada en platino, en términos de SG, SLP y TRO como tratamiento de 1ª línea en pacientes adultos con CPNM metastásico, con expresión PD-L1 \geq 50% en CT o \geq 10% de células inmunes infiltrantes de tumor y que no expresan alteraciones EGFR o ALK en un ensayo clínico fase III abierto.

Atezolizumab obtuvo una mejora significativa en SG (20,2 vs. 13,1 meses; HR 0,59, IC95% 0,4-0,89; p=0,01) en el análisis principal pre-especificado, beneficio que también se observó en la SLP (mediana 8,2 meses vs 5,0 meses, respectivamente, HR 0,59, IC95% 0,43-0,81) y TRO (40,2 % vs 28,6, con una duración 38,9 meses vs. 8,3, para atezolizumab y quimioterapia, respectivamente).

Sin embargo, en el análisis exploratorio posterior solicitado por la EMA, el resultado en SG no alcanzó la significación estadística (HR 0,76, IC95% 0,54-1,09). Lo que sugiere incertidumbre sobre la magnitud del beneficio en SG, si bien en los resultados pueden influir las terapias usadas tras progresión al recibir algunos pacientes en el grupo control inmunoterapia en 2ª línea.

Por tanto, pembrolizumab continúa siendo la única alternativa que ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante frente a QT a largo plazo en esta indicación.

En el análisis de subgrupos evaluados en el ensayo pivotal, el beneficio de atezolizumab en SG y SLP frente al comparador fue consistente en los diferentes subgrupos, salvo en la categoría del hábito tabáquico. En este caso, se encuentra incertidumbre del beneficio en el subgrupo de no fumadores. A pesar de haber demostrado interacción (p de interacción= 0,02 en SG; interacción significativa. p de interacción = 0,07 en SLP; interacción dudosa), consistencia (este hecho se observa de forma similar en el ensayo KEYNOTE-042 de pembrolizumab para la misma indicación) y plausibilidad biológica (existe una revisión sistemática que postula que los fumadores actuales y previos tienen una mayor carga mutacional que los hace ser más susceptibles a inmunoterapia), este hecho carece de relevancia en el objetivo de evaluación de la eficacia de este informe, ya que atezolizumab no ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en SG en el análisis exploratorio. Además, el escaso número de pacientes (N de no fumadores=24) hace difícil la comparabilidad de las ramas, por lo que para poder confirmar esta hipótesis serían necesarias investigaciones adicionales.

Pembrolizumab, en el momento de elaboración de este informe, era la única alternativa de inmunoterapia financiada en primera línea de CPNM en pacientes con PD-L1 \geq 50%. En los ensayos KEYNOTE 024 y KEYNOTE 042 se demostró una asociación significativa con una mayor SG y SLP en pacientes que mostraban expresión de PD-L1 \geq 50%. Además, en un análisis más maduro del ensayo KEYNOTE 024 tras un periodo de seguimiento de 5 años, este beneficio se mantuvo en la SG frente a quimioterapia estándar [26,3 meses frente a 13,4 meses (HR 0,62; IC 95%(0,48–0,81)] a diferencia de lo observado en el análisis exploratorio de atezolizumab.

SEGURIDAD:

En cuanto al perfil de seguridad, atezolizumab parece ser mejor tolerado que la quimioterapia basada en platino, tal y como sugiere el menor porcentaje de EA grado 3-4 (33,9% atezolizumab vs. 53,2% quimioterapia), siendo eventos frecuentes la neumonía (2,8% vs. 4,2%), anemia (0,3% vs. 3,4%) y trombocitopenia (0,3% vs. 3,4%). El porcentaje de pacientes que suspendieron definitivamente el tratamiento por un EA también fue menor con atezolizumab (7,3% atezolizumab vs. 17,1% quimioterapia).

El perfil de toxicidades observado con atezolizumab fue similar al observado en sus otras indicaciones aprobadas en monoterapia. Como sucede con otras inmunoterapias antineoplásicas, se observaron eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico, como hepatitis, erupción cutánea, hipo o hipertiroidismo y neumonitis, observados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con atezolizumab comparados con aquellos que recibieron quimioterapia (46% vs. 18,3%), siendo notificados eventos de este tipo de grado 3-4 en el 8,7% vs. 1,5% de los pacientes, respectivamente. En líneas generales, el perfil de seguridad se considera manejable y similar al de pembrolizumab.

COSTE:

El coste de cada ciclo de atezolizumab por paciente es de 4.318,17 € (utilizando el precio notificado). El coste incremental con respecto a pembrolizumab, considerando una duración de tratamiento hasta SLP es de 50.985,3 €.

Tras realizar un análisis de sensibilidad, con una potencial disminución del precio en torno a un 50% para atezolizumab y 60% para pembrolizumab, el coste/ciclo se reduciría a 2.081,8 € y 2.704,4

€, respectivamente. Lo que supondría una diferencia de 14.917,4 € por paciente tratado, teniendo en cuenta una mediana de duración de tratamiento de 243 días para atezolizumab y 309 días en el caso de pembrolizumab, diferencia que podría ser menor si consideramos la misma duración de tratamiento de 309 días para ambos fármacos (8.376,8€).

El coste eficacia incremental no se ha calculado, ya que no se alcanzó la significación estadística en la SG en el análisis exploratorio posterior solicitado por la EMA.

Se estima que, en un año, un hospital de una población de referencia de 200.000 habitantes podría tratar a 13 pacientes diagnosticados de CPNM con atezolizumab en monoterapia, lo que supondría un impacto económico anual de 193.926,2 € frente a pembrolizumab y de 224.502,7 € frente a quimioterapia basada en platino.

El análisis económico está sometido a la posible incertidumbre de no estar aplicando las verdaderas reducciones de precio al elaborar el presente informe. Además, existen alternativas de utilidad terapéutica similar a la terapia con atezolizumab en monoterapia, lo que supondría beneficiar la competencia y contribuir a la reducción de costes, de forma que compense los posibles inconvenientes de la incorporación de un nuevo fármaco.

9.2 Decisión

La propuesta de los autores es D-1: SE INCLUYE EN LA GFT CON RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS.

Dado que atezolizumab en el análisis final ha demostrado beneficio tanto en SLP, como SG en el estudio pivotal, se incluye como alternativa a cemiplimab y pembrolizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNMm con expresión PD-L1 \geq 50%. (\geq 50% en CT o \geq 10% de células inmunes infiltrantes de tumor) y sin alteraciones EGFR o ALK. +

Teniendo en cuenta los criterios de financiación, en la selección del tratamiento se deberán considerar criterios de eficiencia.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que este fármaco para la indicación solicitada no obtuvo beneficio en un análisis exploratorio posterior realizado a petición de la EMA, con una mediana de seguimiento superior, de aproximadamente 31 meses, a diferencia de pembrolizumab, que sí ha demostrado superioridad frente a la quimioterapia en la SG en el análisis más maduro. En la fecha de elaboración de este informe, no se dispone de datos de más de 13 meses de seguimiento para cemiplimab sobre SG.

Según los resultados del análisis de subgrupos (aunque con limitaciones, como n de no fumadores = 24 y falta de beneficio estadísticamente significativo en el análisis más maduro) parece que los pacientes que nunca han fumado no se beneficiarían de atezolizumab respecto a quimioterapia, hecho que podría tenerse en cuenta a la hora de posicionar/restringir el tratamiento en esta población de pacientes.

En el momento actual no se dispone de comparaciones que permitan analizar la eficacia relativa de los fármacos antiPD-1/PD-L1 aprobados en monoterapia en esta indicación. Teniendo en cuenta los resultados de atezolizumab en pacientes con CPNM metastásico, expresión PD-L1 (\geq 50% en CT o \geq 10% de células inmunes infiltrantes de tumor) y sin alteraciones EGFR o ALK, atezolizumab se considera una opción a pembrolizumab en el tratamiento en monoterapia en 1ª línea.

9.3 Plan de seguimiento

No procede

10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] AssessmentReportPsychologicalKeytruda 2011;44:1–6.
- [2] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Updatedversionpublished 15 September 2020 bythe ESMO GuidelinesCommitteeMetastatic non-smallcelllungcancer: ESMO ClinicalPracticeGuidelinesfor diagnosis, treatment and follow-up †. 2018.
- [3] Manual SeomCancer. 2022;2:12–12.
- [4] Redondo Sánchez Miguel Rodríguez Barranco Óscar Javier Mendoza García María José Sánchez Pérez D. Autoría: Cita recomendada. n.d.
- [5] Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 Hombres. Sociedad Española de Oncología Médica 2020:36.
- [6] Agencia Española del Medicamento. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq ®) en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico 2022:1–15.
- [7] Davies J, Patel M, Gridelli C, de Marinis F, Waterkamp D, McCusker ME. Real-worldtreatmentpatternsforpatientsreceivingsecond-line and third-line treatmentforadvanced non-smallcelllungcancer: A systematicreviewofrecentlypublishedstudies. PLoS ONE 2017;12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175679>.
- [8] Ficha técnica Keytruda® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [cited 2021 Apr 6]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html
- [9] Ficha técnica Libtayo® 350 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. [cited 2022 May 3]. Availablefrom: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191376001/FT_1191376001.html
- [10] Ficha técnica Tecentriq® 1200 mg concentrado para solución para perfusión [internet]. [cited 2021 Apr 6]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html
- [11] Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab forFirst-Line Treatmentof PD-L1–SelectedPatientswith NSCLC. New

- EnglandJournalof Medicine 2020;383:1328–39. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1917346>.
- [12] Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-smallcelllungcancer (NSCLC): A reviewoftheliterature. ESMO Open 2018;3:406. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000406>.
- [13] Society A. Acerca del cáncer de pulmón n.d.:1–14.
- [14] Campelo MRG, Arriola E, Balea BC, López-Brea M, Fuentes-Pradera J, de Castro Carpeno J, et al. PD-L1 inhibitors as monotherapyforthe first-line treatmentof non-small-celllungcancer in PD-L1 positive patients: A safety data network meta-analysis. JournalofClinicalMedicine 2021;10. <https://doi.org/10.3390/jcm10194583>.
- [15] Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, et al. A Network Meta-AnalysisofCancerImmunotherapies Versus ChemotherapyforFirst-Line TreatmentofPatientsWith Non-Small Cell LungCancer and High ProgrammedDeath-Ligand 1 Expression. Frontiers in Oncology 2021;11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.676732>.
- [16] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell LungCancer. New EnglandJournalof Medicine 2019;381:2020–31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910231>.
- [17] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapyforpreviouslyuntreated, PD-L1-expressing, locallyadvancedormetastatic non-small-celllungcancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. The Lancet 2019;393:1819–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).
- [18] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapyfor PD-L1-Positive Non-Small-Cell LungCancer. New EnglandJournalof Medicine 2016;375:1823–33. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>.
- [19] Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-basedchemotherapy (chemo) in patients (pts) withmetastatic NSCLC and PD-L1 tumourproportion score (TPS) ≥50%. AnnalsofOncology 2020;31:S1181–2. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2284>.
- [20] Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimabmonotherapyforfirst-line treatmentofadvanced non-small-celllungcancerwith PD-L1 of at leastcontrolled trial. The Lancet 2022;397:592–604. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2).
- [21] National T, Cancer C. nueva guia NCCN. Cancer 2022.
- [22] Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, et al. TherapyforStage IV Non-Small-Cell LungCancerWith Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) JointGuidelineUpdate. J Clin Oncol 2021;39:1040–91. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03570>.
- [23] El R, Iii F. Informe SEOM de evaluación de fármacos. Atezolizumab (Tecentriq®) en el tratamiento de primera línea del carcinoma no microcítico de pulmón avanzado o metastásico con elevada expresión de PDL1 1 2020:1–13.
- [24] NICE. Atezolizumab monotherapyforuntreatedadvanced non-small-celllungcancer. Technologyappraisalguidance [TA705] 2021.

- [25] Campelo MRG, Arriola E, Balea BC, López-Brea M, Fuentes-Pradera J, de Castro Carpeno J, et al. PD-L1 inhibitors as monotherapy for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer in PD-L1 positive patients: A safety data network meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10:1–14. <https://doi.org/10.3390/jcm10194583>.
- [26] Ministerio De Sanidad. *Boletín Oficial Del Estado* 2020:61561–7.
- [27] Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): A double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2012;13:247–55. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70063-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70063-3).
- [28] INE. Instituto Nacional de Estadística n.d. <https://www.ine.es/index.htm> (accessed April 19, 2021).
- [29] NHS Information Centre for Health and Social Care. *National Lung Cancer Audit*. 2005.

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:

-Institución en la que trabaja:

-Institución que le vincula al informe. Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.
(contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber 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

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

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)

FECHA 22/02/2022

FIRMA