

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V2/09/2022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico

Fecha de publicación: 29 de junio de 2022

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente en los países desarrollados (1), siendo la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, representando el 18% del total de muertes por cáncer en 2020 (2). La edad media al diagnóstico del CP oscila entre los 55 y los 75 años. El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%) (3).

En Europa, la tasa de incidencia ajustada por edad de 53,5 por cada 100.000 habitantes/año (3).

En España, el CP es el cuarto tipo de cáncer más frecuente, detrás del cáncer colorrectal, de próstata y de mama (4). Para 2021 se estiman 29.549 nuevos casos de CP en España (21.578 en hombres y 7.971 mujeres) (5).

En el año 2020 se registraron en nuestro país 22.930 muertes por CP, la mayoría en varones (5).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-90% de los CP y los carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), cuya incidencia viene disminuyendo en las últimas 2 décadas (3). Dentro de los CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide o de células escamosas y carcinoma de células grandes (6).

La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (3). Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, especialmente en la enfermedad metastásica, donde las tasas de supervivencia a 5 años se encuentran entorno al 5% (6).

Los objetivos del abordaje del CPNM son: el incremento de la SG, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida (3). La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores como la histología del tumor, las características moleculares, presencia de alteraciones moleculares para terapias dirigidas, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente (3).

Tradicionalmente, los tratamientos de elección en pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV)

se habían centrado en la combinación de quimioterapia basada en platino (cisplatino, carboplatino) con otros agentes como pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o bevacizumab. En los últimos años, dado que el CP es uno de los tumores que más alteraciones genéticas presentan (EGFR, ALK, BRAF, HER2, ERBB2), se han producido cambios significativos en su tratamiento con la autorización de terapias dirigidas frente a dianas expresadas en las células tumorales (inhibidores EGFR o ALK), así como de terapias que logran activar al sistema inmune contra el tumor, como los inhibidores del punto de control inmunitario PD-1/PD-L1, entre los que se encuentran pembrolizumab y atezolizumab. En pacientes con PD-L1 < 50% / desconocido de histología no escamosa, se dispone de esquemas que combinan un agente inmunoterápico (por ej., pembrolizumab o atezolizumab) con quimioterapia basada en platino, los cuales se consideran preferentes a la quimioterapia. La guía actualmente vigente de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, de sus siglas en inglés) recomienda el uso de pembrolizumab como 1ª línea para CPNM avanzado/metastásico que son negativos para EGFR y ALK y que tienen una expresión PD-L1 $\geq 50\%$ en células del tumor. Tanto pembrolizumab como atezolizumab tienen una puntuación de 5 en la escala ESMO-MCBS v.1.1 (3,7, 8).

ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)

La indicación objeto de este informe es el tratamiento en monoterapia de primera línea de CPNM metastásico (PD-L1 $\geq 50\%$ en células tumorales o $\geq 10\%$ de células inmunes infiltrantes de tumor) en pacientes adultos que no presentan mutaciones de EGFR o ALK. Atezolizumab fue aprobado previamente en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, o bien con nab-paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico.

Además, atezolizumab cuenta con otras indicaciones aprobadas previamente: cáncer de pulmón microcítico en estado extendido (CPM-EE), carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, carcinoma hepatocelular avanzado o irreseccable y cáncer de mama triple negativo.

La dosis recomendada de atezolizumab en monoterapia es de 1.200 mg IV cada 3 semanas. Se recomienda continuar

el tratamiento con atezolizumab hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. No se recomienda reducir su dosis, pero puede ser necesario retrasarla para manejar efectos secundarios o en función de la tolerabilidad individual.

Farmacología (9)

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une directamente a PD-L1 que resulta en la potenciación de las respuestas antitumorales de las células T.

Eficacia (9,10)

Los datos de eficacia en el tratamiento de primera línea de CPNM metastásico en pacientes adultos con expresión PD-L1 $\geq 50\%$ y que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo, se basa en el estudio IMpower110 (GO29431)

Estudio IMpower110

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, abierto, controlado con quimioterapia. En este estudio se incluyeron adultos, con CPNM estadio IV (histología escamosa o no-escamosa), sin quimioterapia previa para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, expresión PD-L1 $\geq 1\%$ (en células tumorales [CT] o células inmunes infiltrantes [CI]), enfermedad medible por RECIST v1.1. Los pacientes que hubieran recibido quimioterapia adyuvante y/o neoadyuvante, radioterapia o quimiorradioterapia con intención curativa para enfermedad no metastásica debían haber presentado un intervalo libre de tratamiento de al menos 6 meses previo a la aleatorización (desde el último ciclo).

Se excluyeron del ensayo pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK, antecedentes de enfermedad autoinmune, metástasis cerebrales activas, cortico-dependientes o no tratadas, pacientes con enfermedad leptomeníngea, compresión medular no tratada o no estable, antecedentes de otra neoplasia en los 5 años previos (excepto carcinoma in situ o tratados con resultado curativo). También se excluyeron pacientes que hubiesen recibido una vacuna viva atenuada en los 28 días previos a la aleatorización, pacientes a los que se les hubiera administrado fármacos inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas previas o medicamentos inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas previas a la aleatorización.

Se evaluaron muestras tumorales para la expresión de PD-L1 en las células tumorales (CT) y células infiltrantes del tumor (CI) y los resultados se utilizaron para definir los subgrupos por expresión de PD-L1. La expresión de PD-L1 se clasificó en CT y CI.

La aleatorización se estratificó según sexo (masculino vs. femenino), ECOG (0 vs. 1), histología (escamoso vs. no escamoso) y expresión PD-L1 (CT1/2/3 y cualquier CI vs. CT0 y CI1/2/3).

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a atezolizumab (1200 mg IV, ciclos de 21 días) o quimioterapia (9):

Regimen de tratamiento	Inducción (Cuatro o seis ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
B (No escamoso)	Cisplatino ^a (75 mg/m ²) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²) o carboplatino ^a (AUC 6) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²)	Pemetrexed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (Escamoso)	Cisplatino ^a (75 mg/m ²) + gemcitabina ^{a,c} (1.250 mg/m ²) o carboplatino (AUC 5) + gemcitabina ^{a,c} (1.000 mg/m ²)	Mejor tratamiento de soporte ^d

^a Se administró cisplatino, carboplatino, pemetrexed y gemcitabina hasta completar 4 o 6 ciclos, o progresión de la enfermedad inaceptable
^b Se administró pemetrexed como régimen de mantenimiento cada 21 días hasta progresión de la enfermedad, o toxicidad inaceptable
^c Se administró gemcitabina los días 1 y 8 de cada ciclo
^d No se permitió cruzar del brazo control (quimioterapia basada en platino) al brazo de tratamiento con atezolizumab (Brazo A)

Los pacientes aleatorizados a quimioterapia podían continuar tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inasumible o fallecimiento. No se permitió el cruce del brazo control al experimental.

Los pacientes aleatorizados a atezolizumab podían continuar el tratamiento si habían presentado beneficio clínico, aunque hubiese progresión de la enfermedad basada en los criterios RECIST v1.1., en ausencia de toxicidad inaceptable o de deterioro sintomático atribuible a progresión de la enfermedad o muerte. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas tras el día 1 del ciclo 1 y cada 9 semanas en adelante. Se planificó un análisis intermedio de supervivencia global para cuando se produjera una proporción de eventos –paciente de, aproximadamente, el 45% y 96 muertes en la población CT3 o CI3, que se realizó el 10-09-2018. Posteriormente, durante el procedimiento de evaluación, se realizó un análisis exploratorio, *post-hoc*, para la población CT3 o CI3-wild type con fecha 04-02-2020.

La variable principal del estudio fue la supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta el fallecimiento (por cualquier causa). Las principales variables secundarias fueron supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta objetiva (TRO), ambas evaluadas por el investigador según criterios RECIST v1.1. y duración de la respuesta (DR).

Se aleatorizaron un total de 572 pacientes con expresión PD-L1 $\geq 1\%$. Los resultados que se presentan a continuación se centran en la población incluida en la indicación autorizada, que son aquellos con una expresión PD-L1 $\geq 50\%$ en CT o $\geq 10\%$ de CI (n=205, 98 en el grupo control y 107 en el grupo experimental).

En general, las características demográficas y las características basales de la enfermedad en la población de estudio estuvieron bien equilibradas en ambos brazos de tratamiento.

La mediana de edad fue de 65 años (rango: 33 a 87), con mayoría de varones (70%). La mayoría de los pacientes eran blancos (82,4%) o asiáticos (17%), fumadores actuales o exfumadores (92%) y el estado funcional ECOG basal en los pacientes era 0 (34,6%) o 1 (64,4%). El 75,5% de los pacientes tenía CPNM no escamoso y el 24,4% de los pacientes tenía CPNM escamoso. En el momento de la inclusión, 17% pacientes tenía metástasis hepáticas y 9,7% cerebrales. La mediana de seguimiento en el momento del análisis principal fue 15,7 meses.

Los resultados principales de eficacia se presentan en la tabla 2 y las figuras 1 y 2. En el análisis primario, atezolizumab obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la variable principal (SG) en un análisis intermedio pre-planificado que alcanzó la significación estadística preespecificada para convertirse en final, con una mediana de 20,2 meses vs. 13,1 meses para quimioterapia (HR 0,59, IC95% 0,4-0,89; p=0,01). También se alcanzó diferencia en la variable secundaria SLP (mediana 8,1 meses vs. 5,0 meses, respectivamente [HR 0,63, IC95% 0,45-0,88]). Con la fecha de corte más reciente (04-02-2020), la TRO fue 40,2 % vs 28,6, con una duración 38,9 meses vs. 8,3, para atezolizumab y quimioterapia, respectivamente.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes con alta expresión de PD-L1 ≥ 50% en CT o ≥10% de CI (IMPower110).

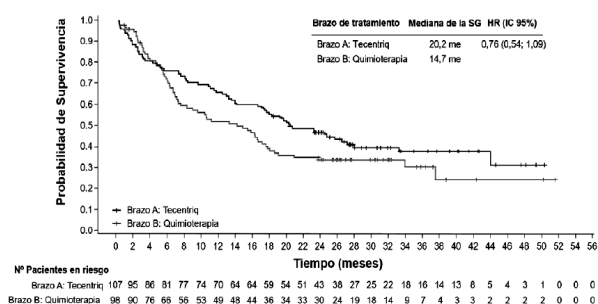
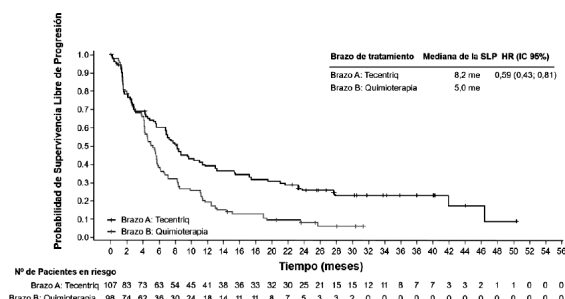


Figura 2. Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en pacientes con alta expresión de PD-L1 ≥ 50% en CT o ≥10% de CI (IMPower110).



En el análisis exploratorio, la SG no alcanzó diferencia significativa, con 20,2 meses para atezolizumab y 14,7 meses para quimioterapia (HR 0,76, IC95% 0,54-1,09; p=0,13), con una SG a los 24 meses de 47,1% para atezolizumab y 34,1% en el grupo control. La SLP presentó un HR de 0,59 (IC95%: 0,43, 0,81) con una SLP a los 12 meses del 39,2% para atezolizumab y 19,2% en el grupo control; la TRO fue 43% para atezolizumab y 28% en el grupo control y la mediana de DR, 38,9 meses para atezolizumab y 8,3 meses en el grupo control. La mediana de seguimiento para este análisis fue aproximadamente de 31 meses.

Las mejoras en SG y SLP a favor de atezolizumab observadas en el análisis primario se observaron de forma consistente en la mayoría de los subgrupos preespecificados analizados de pacientes con alta expresión PD-L1, incluyendo pacientes con CPNM no escamoso (HR 0,62[IC95% 0,40-0,96]; mediana de SG 20,2 meses vs. 10,5 meses) y pacientes con CPNM escamoso (HR 0,56[IC 95% 0,23-1,37]; mediana SG no alcanzado vs. 15,3 meses). No resultaron consistentes en el escaso grupo de pacientes que nunca habían fumado (n=24).

Seguridad (10)

En líneas generales, el perfil de seguridad observado en el tratamiento de pacientes con CPNM metastásico en 1ª línea es congruente con el previamente conocido para atezolizumab en otras indicaciones aprobadas en monoterapia, el cual se ha caracterizado en 3.854 pacientes con distintos tipos de tumores sólidos (9).

En cuanto al perfil de seguridad observado en la población general del estudio IMpower110 (n=549), casi todos los pacientes notificaron eventos adversos (EA). Aproximadamente un 63% de los EA con atezolizumab se consideraron relacionados con el tratamiento frente al 85% en el grupo control. Los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento (quimioterapia vs. atezolizumab) fueron los gastrointestinales (51,0% vs. 31,8%); sistema sanguíneo y linfático (61,2% vs 17,5%); y trastornos generales como astenia (17,5% vs. 12,9%), fatiga (17,5% vs. 12,9%) y

pirexia (8,7% vs. 13,6%). La disnea (9,9% frente a 14,0%) y la tos (9,5% frente a 11,9%) también se observaron con frecuencia, reflejando las características de la población diana y la enfermedad subyacente.

Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes en los pacientes tratados con quimioterapia fueron anemia (45,2% vs. 3,5% atezolizumab), neutropenia (27,4% vs. 1,0% atezolizumab) y náuseas (31,6% vs. atezolizumab). Del mismo modo, los EA de grado 3-4 hematológicos relacionados con el tratamiento fueron también más frecuentes en el grupo que recibió quimioterapia (53,2% vs. 33,9%).

Como sucede con otras inmunoterapias antineoplásicas, se observaron eventos adversos de especial interés (AESI, de su abreviatura en inglés), como son los eventos relacionados con el sistema inmunológico, como hepatitis (anomalías de laboratorio), erupción cutánea, hipo o hipertiroidismo y neumonitis. Estos AESI se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con atezolizumab que con quimioterapia (46% vs. 18,3%), siendo notificados AESI grado 3-4 en el 8,7% vs. 1,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 13% de los pacientes que recibieron atezolizumab requirieron corticosteroides sistémicos para el manejo de AESI.

Los eventos adversos graves fueron más frecuentes con la quimioterapia (10,6% vs. 6,6% atezolizumab), siendo eventos frecuentes la neumonía (4,2% vs. 2,8%), anemia (3,4% vs. 0,3%) y trombocitopenia (3,4% vs. 0,3%). Asimismo, la neumonitis y la EPOC se observaron con mayor frecuencia con atezolizumab que con quimioterapia (2,1% vs. 0,4%; 2,1% vs. 0%, respectivamente).

La causa más frecuente de muerte en ambos grupos de tratamiento fue la progresión de la enfermedad (36,8% atezolizumab vs. 40,7% quimioterapia). Un 4% (22/549) pacientes murieron por EA, pero ninguna muerte se consideró relacionada con el tratamiento.

Un 7,3% y un 17,1% de los pacientes tratados con atezolizumab o quimioterapia, respectivamente, notificaron acontecimientos adversos que llevaron a la suspensión permanente del tratamiento. Las interrupciones de dosis por EA se observaron en 31,5% de los pacientes tratados con atezolizumab y el 44,5% de los tratados con quimioterapia.

Con respecto a la inmunogenicidad, un 24,3% (n=65) desarrollaron anticuerpos anti-atezolizumab (AAA). Si bien se observan frecuencias algo mayores para EA grado 3-4, EA graves y EA relacionados en los pacientes AAA+, no es posible sacar conclusiones definitivas debido al número reducido de pacientes con AAA+. No obstante, la formación de AAA es un riesgo potencial que ya había sido previamente identificado y que está incluido en el plan de gestión de riesgos de atezolizumab.

Valoración del beneficio clínico

La ESMO ha desarrollado una escala que evalúa la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS v1.1, de sus

siglas en inglés) de las terapias antineoplásicas (8). Esta escala es una herramienta validada y reproducible que permite una valoración sistematizada del beneficio clínico, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En el caso de atezolizumab en el tratamiento en monoterapia de CPNM metastásico y negativo para EGFR y ALK y expresión PD-L1 $\geq 50\%$, la ESMO-MCBS lo considera un tratamiento no curativo en el contexto metastásico, donde el objetivo de la intervención terapéutica es prolongar la supervivencia. En su valoración (11) se ha tenido en cuenta que el estudio pivotal es un estudio aleatorizado, controlado con quimioterapia (estándar de tratamiento en el momento de la realización del estudio), que ha obtenido un aumento significativo en la supervivencia y un perfil de seguridad mejor tolerado con menos EA grado 3-4. Con ello, en el formulario 2a para terapias no curativas con SG como variable principal, se obtiene una puntuación de 5 (sobre 5), lo cual se considera un “beneficio clínico sustancial/relevante”.

Es necesario considerar que en esta misma indicación se encuentra disponible la opción de pembrolizumab en monoterapia, el cual ha mostrado beneficio en SG. Atezolizumab ha mostrado beneficio en SG en el análisis intermedio preespecificado que al alcanzar la significación estadística se convirtió en análisis final. En un análisis exploratorio más maduro (solicitado por la EMA) se observó una mejora numérica en SG a favor de atezolizumab, si bien este análisis no se logró la significación estadística, por lo que podría aportar una ligera incertidumbre.

Evaluación económica

De acuerdo con los resultados de la evaluación farmacoterapéutica, se ha realizado un análisis de coste-utilidad de atezolizumab en primera línea de CPNM metastásico en pacientes adultos con expresión PD-L1 $\geq 50\%$ en células tumorales y que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo.

Estimación de coste utilidad

Metodología utilizada

Diseño y estructura del modelo farmacoeconómico: Se ha realizado un modelo partitioned survival (12) con tres estados de salud mutuamente excluyentes: supervivencia libre de progresión (estado inicial), progresión y muerte (estado final), desde la perspectiva del SNS. La intervención a evaluar es atezolizumab y el comparador quimioterapia basada en platino (cisplatino, carboplatino) en combinación con pemetrexed o gemcitabina (en función de la histología escamosa/no escamosa) según la distribución del ensayo clínico IMpower110. Se han utilizado los datos de progresión y muerte del mismo ensayo clínico.

El análisis se ha realizado desde la perspectiva del SNS con un horizonte temporal para el caso base de 38 meses, los correspondientes en el ensayo IMpower110 y de 80 meses cuando la tasa de supervivencia para quimioterapia es

inferior a un 1%. Se han utilizado ciclos mensuales para la imputación de los costes de los tratamientos y los costes y efectos relacionados con los acontecimientos adversos. Se ha utilizado una tasa de descuento del 3% para costes y resultados (13).

Efectividad: Los resultados en salud fueron medidos como años de vida ajustados por calidad (AVAC). El modelo incluye además los acontecimientos adversos de anemia, náuseas, neumonía, hiperpotasemia y neutropenia por ser los EA de grado ≥ 3 más frecuentes reportados en el ensayo IMpower110 ya que suponen un mayor coste y una peor calidad de vida a los pacientes. Las probabilidades de ocurrencia se han estimado directamente de los datos publicados en el ensayo clínico, transformando las tasas en probabilidades mensuales. Para estimar la probabilidad de aparición se utilizó la metodología descrita por Fleurence et al. (14). Se efectuaron modelizaciones de las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión para determinar el tiempo promedio que el paciente pasaría en los estados descritos. Para ello, a partir de los puntos obtenidos digitalizando las curvas de supervivencia y de los datos agregados obtenidos de la publicación, se recrearon las curvas Kaplan-Meier según el algoritmo descrito por Guyot (2012) (15). Se calculó la hazard ratio (HR) por regresión de Cox para comparar los datos obtenidos con los originales. Se analizaron distintas distribuciones paramétricas (Gamma, Lognormal, Weibull, Gompertz, Exponencial y Log-logística). El modelo final se seleccionó basándose en la inspección visual y en los valores de ajuste según los Criterios de Información de Akaike (AIC) y los Criterios de Información Bayesiana (BIC). Finalmente, los modelos seleccionados se muestran en la tabla 3 del anexo. Todos estos análisis se realizaron con el programa estadístico "R" en su versión 3.3.2 y el paquete Flexsurv.

Calidad de vida (Utilidades): Los valores de utilidad fueron obtenidos a partir de la revisión sistemática de Blom (2020) (16), siendo de 0,83 para aquellos libres de progresión y de 0,56 tras progresión. No se aplicaron ni se estimaron valores de (des)utilidad asociada a la presencia de eventos adversos. Las utilidades se muestran en la tabla 4.

Uso de recursos y costes: Se han incluido los costes de los medicamentos de atezolizumab y quimioterapia basada en platino (cisplatino, carboplatino) en combinación con pemetrexed o gemcitabina según indica la tabla 5. Los precios de cisplatino, carboplatino y gemcitabina son los que constan en la orden de precios de referencia (Orden SND/1121/2020, de 27 de noviembre, por la que se procede a la actualización en 2020 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud). El precio utilizado para Tecentriq es el precio notificado publicado en los acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos, sesión 198 de 4 de febrero de 2020 (tabla 5). En la tabla 6 se incluye el coste de la alternativa actualmente disponible para la misma indicación, pembrolizumab. Así mismo, la tabla 3 presenta los costes de los acontecimientos adversos y los costes de los tratamientos para aquellos pacientes que

progresan. Para la distribución de los distintos tratamientos tras la progresión, se han tenido en cuenta los datos del ensayo clínico.

Análisis: Todo ello fue desarrollado en Microsoft Excel 2016 con un diseño de "partitioned survival analysis".

Análisis de sensibilidad: se ha realizado un análisis de sensibilidad probabilístico utilizando para ello los datos de desviaciones estándar o error estándar de los parámetros de costes y utilidades. Se ha utilizado una distribución gamma en el caso de los costes y una distribución beta para las utilidades. Así mismo se ha realizado un análisis de sensibilidad univariante del precio de atezolizumab disminuyendo este un 5%, un 10% y un 15% con el fin de observar su influencia en el resultado (tabla 8). Se ha realizado también un análisis de escenario utilizando los valores de utilidad obtenidos del ensayo clínico IMpower110.

Resultados

El análisis determinístico del caso base para un horizonte temporal de 38 meses (meses de seguimiento en el E.C.) y 80 meses se muestra en la tabla 7. Para un horizonte temporal de 80 meses, el tratamiento con atezolizumab obtuvo una supervivencia de 2,73 años y acumula 1,96 AVACs frente a 1,33 años de vida y 0,90 AVACs de la quimioterapia. Esto representa un incremento de 1,06 AVAC derivado del tratamiento de atezolizumab (tabla 7).

Por otro lado, los costes a 80 meses del tratamiento de atezolizumab suponen un incremento respecto a quimioterapia de 58.738,51 €. Dados estos resultados el tratamiento de atezolizumab tendría un coste por AVAC comparado con quimioterapia de 55.354,35 €. Si tenemos en cuenta el horizonte temporal del ensayo (38 meses), la ratio coste efectividad incremental (RCEI) sería de 51.523,01 euros por AVAC (tabla 7).

El análisis probabilístico a 80 meses ofrece un resultado muy similar al determinístico, con un RCEI de 50.959,75 euros por AVAC (IC 95% 45.923,96-57.286,29).

El análisis de sensibilidad univariante del precio de atezolizumab se puede ver en la tabla 8.

Utilizando los valores de utilidad del estudio IMpower110 el resultado no varía sustancialmente, ofreciendo a 80 meses 2,00 AVACs para el atezolizumab y 0,97 AVACs para la quimioterapia, llegando a un RCUI de 56.773 €/AVAC.

Estimación de impacto presupuestario

Para 2021 se estiman 29.549 nuevos casos de CP en España (21.578 en hombres y 7.971 mujeres) (5). En el año 2020 se registraron en nuestro país 22.930 muertes por CP, la mayoría en varones (5). Aproximadamente el CPNM representa el 80-90% (6). De estos, se calcula que son diagnosticados en fases avanzadas más de dos tercios (17). En un estudio publicado en 2019 se constató que un 22% de los pacientes diagnosticados de CPNM presentaban expresión PD-L1 $\geq 50\%$ en células tumorales (18) (tabla 9). Con estos datos y para la indicación objeto de este IPT, se

ha realizado un análisis de impacto presupuestario asumiendo que en la actualidad, los pacientes con CPNM metastásico no reciben en primera línea quimioterapia con base de platino (0%) sino pembrolizumab (100%), y que en el escenario futuro se añade atezolizumab a estos otros dos tratamientos quedando la distribución a tres años de la siguiente manera: quimioterapia 0%, pembrolizumab 70%, 60% y 50% respectivamente y atezolizumab 30%, 40% y 50% respectivamente. Con estas asunciones, los costes totales en cada uno de los tres años de cada escenario y el impacto presupuestario es el que se muestra en la tabla 10. El análisis de impacto presupuestario muestra que el impacto económico del tratamiento de estos pacientes disminuiría -66.897.984,91 € el primer año, -89.250.831,61 € el segundo y -111.630.477,63 € el tercero. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la incorporación de un segundo fármaco como alternativa en esta indicación puede generar competencia y los costes de adquisición a nivel local y autonómico podrían reducirse.

Limitaciones

El modelo de *partitioned survival analysis* utilizado limita las posibilidades de realizar análisis de sensibilidad probabilísticos para los parámetros que nos sean costes y utilidades.

Otra limitación de la presente evaluación económica es el no tener un tratamiento claro para los pacientes que progresan tras fracaso a atezolizumab.

Por último, este modelo no tiene en cuenta reducción de dosis ni por tanto ajustes de costes por ese motivo, al igual que no se han contemplado discontinuaciones en el tratamiento.

DISCUSIÓN

El tratamiento del CPNM avanzado/metastásico debe de tener en cuenta una serie de factores, como son la histología del tumor, la patología molecular presente para las que existen terapias dirigidas (mutación EGFR, reordenamientos ALK, ROS1), edad y estado funcional (ECOG PS), así como otras comorbilidades y las preferencias del paciente (3).

Tradicionalmente, en pacientes con CPNM metastásico sin mutación EGFR ni reordenamiento ALK, la quimioterapia basada en dobles de platino se consideraba el estándar de tratamiento de 1ª línea para la enfermedad metastásica, con esquemas diferentes dependiendo de la histología (escamosa vs. no escamosa), consistiendo en 4-6 ciclos de platino asociado con taxanos, vinorelbina, gemcitabina y pemetrexed o platino con/sin bevacizumab, seguido o no de mantenimiento con pemetrexed. (19, 20) Esta práctica ha cambiado recientemente con la irrupción de los inhibidores del punto de control inmunitario PD-1/PD-L1, entre los que se encuentran pembrolizumab y atezolizumab. La guía de la ESMO, en su última actualización (septiembre 2020), recomienda el uso de pembrolizumab como 1ª línea para CPNM avanzado/metastásico que son negativos para EGFR y ALK y que tienen una expresión PDL-1 $\geq 50\%$ en

células del tumor (3). En la valoración del beneficio clínico, pembrolizumab ha obtenido una puntuación de 5 (sobre 5) en la escala ESMO-MCBS v.1.1., lo cual se traduce en la aportación de un beneficio clínico substancial. (7,8).

En el ensayo clínico IMpower110, atezolizumab se comparó con la quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNM metastásico y expresión alta PD-L1 ($\geq 50\%$ en células tumorales). El diseño del estudio tenía previsto un análisis intermedio de SG, con criterios estadísticos preespecificados para considerarlo final. En el análisis principal, inicialmente intermedio preespecificado que alcanzó la significación estadística para ser el final, mostró un aumento de 7, 1 meses (20,2 vs. 13,1 meses; HR 0,59, IC95% 0,4-0,89; $p=0,01$). Durante la evaluación, la EMA solicitó un análisis exploratorio (no previsto) con datos de SG más maduros, en el cual se observó una mejora numérica en SG de 5,5 meses (HR 0,76 IC95% [0,54, 1,09]), con resultados de SG mantenidos para atezolizumab (mediana 20,2 meses) y un aumento de la mediana de SG grupo control (14,7 meses). Este análisis no alcanzó la significación estadística, por lo que podría aportar una ligera incertidumbre. Al no estar previsto, dicho análisis presenta varias limitaciones (por ej., no se realizaron correcciones por multiplicidad). Asimismo, los resultados de SG pueden estar impactados por los tratamientos de 2ª línea, recibidos tras la progresión, sobre todo en el grupo control, con un 34,7% de pacientes que recibieron inmunoterapia. Por otro lado, los resultados de SG se acompañaron de un aumento significativo en SLP (HR 0,59 [0,43, 081]), con un mayor porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento con atezolizumab, con TRO del 40,2% vs. 28,6% para atezolizumab y quimioterapia, respectivamente, siendo más duraderas en los pacientes tratados con atezolizumab (mediana de 38,9 meses [IC95% 16,1- NE¹] vs. 8,3 meses [IC95% 5,6, 11,0] para quimioterapia).

El comparador del estudio incluyó 4 esquemas diferentes de quimioterapia basada en platino (en función de la histología escamosa/no escamosa), todos ellos considerados como primeras opciones de tratamiento en la práctica clínica en el momento en que se realizó el estudio. De hecho, estos esquemas basados en platino siguen estando vigentes como 1ª opción de tratamiento para los CPNM metastásicos sin marcadores oncogénicos identificados o cuando el uso de inmunoterapia no está indicado (3).

En el ensayo IMpower110 se excluyeron pacientes con un estado funcional ECOG ≥ 2 , lo cual no es infrecuente en este tipo de ensayos y estaría justificado en parte por la toxicidad de los agentes utilizados en el brazo control. En este grupo de pacientes con ECOG=2, la guía de la ESMO contempla el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario PD-1/PD-L1 como una opción para tener en cuenta. (3) Otros perfiles de pacientes excluidos en este estudio (por ej., pacientes con metástasis cerebrales no

¹ No estimable

tratadas o inestables, o con antecedentes de enfermedad autoinmune) son exclusiones no infrecuentes en el contexto de ensayos en oncología. También estuvo poco representada la población mayor de 75 años, probablemente por la dificultad de que fueran candidatas al doblete de platino de la rama control, si bien, por esa misma razón, puede ser una población en la que se considere especialmente el uso de un inhibidor del punto de control inmunitario en la práctica real.

Las mejoras en SG y SLP a favor de atezolizumab se observaron de forma consistente en los subgrupos preespecificados de pacientes con alta expresión PD-L1 y en el resto de los subgrupos preespecificados, excepto en el de pacientes que nunca habían fumado, aunque la muestra es muy reducida y no aporta un resultado fiable. En el caso de pembrolizumab en monoterapia, con una muestra mayor de pacientes que no habían fumado nunca, esta interacción también se produjo, y en el caso de cemiplimab, estos pacientes directamente se excluyeron de su estudio pivotal. Se ha postulado que la mayor carga mutacional observada en tumores de pacientes que han fumado se relacionaría con una mayor respuesta a la inmunoterapia (21). Sin embargo, pembrolizumab y atezolizumab, combinados con quimioterapia no mostraron diferencias en el beneficio para pacientes que nunca habían fumado.

Con respecto a la seguridad en el tratamiento de pacientes con CPNM metastásico en 1ª línea (estudio IMpower110), el perfil observado es consistente con el previamente conocido para atezolizumab en otras indicaciones aprobadas en monoterapia, destacando las reacciones de tipo inmunomediado que son típicas del grupo farmacológico al que pertenece este medicamento. Las suspensiones definitivas del tratamiento por motivo de reacciones inmunomediadas fueron bajas (2,8%) en el estudio IMpower110, lo cual apunta a que estas toxicidades son manejables con suspensiones temporales de la dosis, con lo cual suele conseguirse la recuperación/disminución de intensidad en la mayoría de los pacientes.

En general, 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) y de pacientes que suspendieron definitivamente el tratamiento por un EA (7,3% atezolizumab vs. 17,1% quimioterapia). Los hallazgos de seguridad de este estudio no han identificado nuevas señales ni problemas de seguridad que no hayan sido previamente descritos.

En resumen, atezolizumab tiene un valor terapéutico añadido frente a quimioterapia, consistente en un aumento significativo de SG y SLP y la obtención de respuestas duraderas, así como una mejor tolerancia en los aspectos de seguridad, si bien el análisis más maduro, aunque exploratorio, arroja alguna incertidumbre sobre la magnitud del beneficio en SG.

El primer inhibidor del punto de control inmunitario PD-1/PD-L1 que se autorizó en monoterapia para el tratamiento en 1ª línea del CPNM metastásico sin mutación EGFR o traslocación ALK y con expresión elevada de PD-

L1 ($\geq 50\%$ en CT) fue pembrolizumab, en el 2018. Dicha autorización se basó en los resultados del ensayo clínico fase III KEYNOTE-024, en el que pembrolizumab demostró superioridad frente a la quimioterapia basada en platino en pacientes con expresión alta de PD-L1 ($\geq 50\%$ en CT), obteniendo un aumento significativo en la mediana de SLP: 4,3 meses (HR 0,50 [IC95% 0,37-0,68]). Esta mejora se acompañó de un aumento en la SG (HR 0,63 [IC95% 0,47-0,86]) (20). Estos datos de SG son consistentes con los obtenidos en el análisis más maduro (72% eventos) del estudio KEYNOTE 042, (HR 0,70 IC95% (0,58-0,86) en el subgrupo de pacientes con alta expresión PD-L1.

Hasta el momento, pembrolizumab era el único inhibidor del punto de control inmunitario PD-1/PD-L1 que tenía autorizada esta indicación en monoterapia. Recientemente se han aprobado atezolizumab (objeto de este IPT) y cemiplimab. Éste último, en el estudio 1624, donde cemiplimab en monoterapia se comparó frente a quimioterapia basada en platino en el tratamiento de 1ª línea de pacientes con CPNM avanzado, PD-L1 $\geq 50\%$, se obtuvo un beneficio significativo en SG (HR 0,68; IC95% 0,53-0,87), así como SLP (HR 0,59; IC95% 0,49-0,72) (22).

En líneas generales, esos resultados están en línea con los obtenidos por atezolizumab y pembrolizumab en pacientes con alta expresión PD-L1. No obstante, cemiplimab se trata en detalle en un IPT específico.

Nivolumab, otro inhibidor PD-L1, no dispone de indicación en CPNM en 1ª línea de tratamiento. En el estudio CheckMate 026, nivolumab se comparó en monoterapia con quimioterapia basada en platino en el tratamiento de 1ª línea de pacientes con CPNM avanzado, PD-L1 $\geq 1\%$. No se obtuvo un beneficio significativo en los parámetros de eficacia pre-establecidos (SLP, SG) (23).

En el momento actual no se dispone de comparaciones directas entre el tratamiento en monoterapia con atezolizumab, pembrolizumab y cemiplimab.

Se ha realizado una evaluación económica utilizando un modelo matemático (*partitioned survival model*) en dos horizontes temporales de 38 y 80 meses. El resultado determinístico para ambos horizontes temporales es superior a los umbrales utilizados en países del entorno de entre 30.000 y 40.000 €/AVAC. El análisis de sensibilidad probabilístico muestra un resultado también superior a estos umbrales: 50.959,75€/AVAC. Este resultado se debe a que atezolizumab ofrece un beneficio en términos de años de vida ajustados por calidad a un coste superior al de la quimioterapia basada en platino. Con una reducción de un 15% en el precio de atezolizumab, el resultado del modelo determinístico a 38 meses quedaría cerca de 30.000 €/AVAC.

El análisis de impacto presupuestario, teniendo en cuenta que la alternativa actualmente utilizada es ya pembrolizumab, muestra que la introducción de atezolizumab en el sistema hace que se disminuya el impacto económico derivado del tratamiento de los pacientes con CPNM metastásico con expresión PD-L1

≥50% en más de 220 millones de euros en 3 años respecto a la utilización de pembrolizumab. El hecho de introducir competencia en este nicho terapéutico podría reducir además los costes de adquisición a nivel central o autonómico.

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.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
2. Globocan 2020 [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> (Acceso: mayo 2021)
3. Metastatic NSCLC: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (septiembre 2020) [Internet]. Disponible en: www.esmo.org/guidelines (Acceso: mayo 2021)
4. Globocan 2020 [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf> (Acceso: mayo 2021)
5. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. [Internet] Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnha_a_2021.pdf (Acceso: mayo 2021)
6. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_4 (Acceso: mayo 2021)
7. Scorecards de pembrolizumab y atezolizumab en monoterapia CPNM [Internet]. Disponible en: www.esmo.org (Acceso: diciembre 2021)
8. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2021]. Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>
9. Ficha Técnica de atezolizumab. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima
10. Informe Público de Evaluación de Tecentriq. Disponible en: www.ema.europa.eu
11. Scorecard de atezolizumab en monoterapia CPNM. [Internet]. Disponible en: www.esmo.org (Acceso: mayo 2021)

12. Woods B, Sideris E, Palmer S, et al. Nice DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review report by the decision support unit. 2017;June. p. 1e72. Disponible en: <http://www.nicedsu.org.uk>. [Acceso 22 julio 2021].
13. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-70..
14. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling. *Pharmacoeconomics* 2007;25(1):3e6.
15. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:9.
16. Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. *Pharmacoeconomics.* 2020;38(11):1187-1200. doi: 10.1007/s40273-020-00947-x..
17. Dietel M, Savelov N, Salanova R, Mücke P, Bigras G, Hida T, Antunez J, Guldhammer Skov B, Hutarew G, Sua LF, Akita H, Chan OSH, Piperdi B, Burke T, Khambata-Ford S, Deitz AC. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer.* 2019; 134:174-179. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.06.012.
18. Informe SEOM de evaluación de fármacos: Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_PEMBROLIZUMAB_CPNM.pdf
19. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27 (suppl 5): v1-v27. doi: 10.1093/annonc/mdw326. (Acceso: mayo 2021)
20. Informe Público de Evaluación de Keytruda. Disponible en: www.ema.europa.eu
21. Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of the literature. *ESMO Open.* 2018 Oct 1;3(6):406.
22. Informe Público de Evaluación de Libtayo. Disponible en: www.ema.europa.eu
23. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al; CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jun 22;376(25):2415-2426. doi: 10.1056/NEJMoa1613493.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Concepción Payares Herrera. Médico especialista en Farmacología Clínica, Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Pulmón.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, Grupo Español de Cáncer de Pulmón, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES		
Nombre	Tecentriq	Keytruda
Presentación	Tecentriq 12000mg concentrado para solución para perfusión	Keytruda 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Posología	1200mg cada 3 semanas	200mg cada 3 semanas
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí
Efectos adversos	Típicos de inhibidores del punto de control inmunitario PD-1/PD-L1	Típicos de inhibidores del punto de control inmunitario PD-1/PD-L1
Utilización de recursos*	Similar	Similar
Conveniencia**	Similar	Similar
Otras características diferenciales	N/A	N/A
<p>* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.</p> <p>** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.</p>		

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia					
DATOS DEL ANÁLISIS PRINCIPAL PREESTABLECIDO					
(al alcanzar 154 eventos/muertes)					
Resultado principal, Supervivencia Global	Atezolizumab N (107)	Quimioterapia N (98)	HR (IC 95%)	P	NNT (IC95%)
Eventos	44 (41,1%)	57 (58,2%)	0,595 (IC95% 0,398-0,890)	0,0106	6 (3-24)
Mediana (meses)	20,2 (IC95% 16,5-NE)	13,1 (IC95% 7,4-16,5)			--
Resultado secundario, Supervivencia Libre de Progresión	Atezolizumab N (107)	Quimioterapia N (98)	HR (IC 95%)	P	NNT (IC95%)
Eventos	67 (62,6%)	79 (80,6%)	0,63 (IC95% 0,449-0,884)	ND	
Mediana (meses)	8,1 (IC95% 6,8- 11,0)	5,0 (IC95% 4,2-5,7)			--
Análisis exploratorio, <i>post hoc</i> (fecha de corte de 04-02-2020)*					
Resultado principal, Supervivencia Global	Atezolizumab N (107)	Quimioterapia N (98)	HR (IC 95%)	P	NNT (IC95%)
Eventos	64 (59,8%)	64 (65,3%)	0,764 (IC95% 0,536-1,087)	0,1338**	
Mediana (meses)	20,2 (IC95% 17,2-27,9)	14,7 (IC95% 7,4-17,7)			--
Resultado secundario, Supervivencia Libre de Progresión	Atezolizumab N (107)	Quimioterapia N (98)	HR (IC 95%)	P	NNT (IC95%)
Eventos	82 (76,6%)	87 (88,8%)	0,592 (IC95% 0,432-0,812)	ND	
Mediana (meses)	8,2 (IC95% 6,8- 11,4)	5,0 (IC95% 4,2-5,7)			--
* Análisis exploratorio, realizado <i>post hoc</i> durante la evaluación de la solicitud de autorización (la población son pacientes con expresión PD-L1 $\geq 50\%$ en célula tumorales o $\geq 10\%$ en células inmunes infiltrantes).					
** valor p es descriptivo					
NE: no estimable; ND: no disponible					

Tabla 3. Distribuciones utilizadas en el modelo

Alternativa	OS	SLP
Atezolizumab	Loglogistic	spline4_hazard
Quimioterapia	Exponential	spline6_normal

Tabla 4. Valores de costes y utilidades empleados

Parámetros del modelo			
Concepto	Valor medio		Referencia
Coste mes fármacos en € (1)			
	Valor caso base	DE/EE	
Coste mensual atezolizumab	6.502,28 €	NA	Acuerdos CIPM 198
Coste mensual quimioterapia	1.620,01	1.501,8	OPR**
Coste tras progresión atezolizumab	8.353,13	2.004,6	Tabla 5
Coste de eventos adversos (€)			
Coste EA anemia	8483,74	2120,93	BOJA ***
Coste EA nausea	56,58	14,14	BOJA***
Coste EA neumonia	2214	553,50	BOJA ***
Coste EA hipercalemia	289,58	72,39	BOJA***
Coste EA Neutropenia	427,26	106,81	BOJA***
Valores de utilidad			
	Valor caso base	IC 95%	
Utilidad libre de progresión	0,83	0,82–0,85	Blom 2020 (16)
Utilidad progresión	0,56	0,46–0,66	Blom 2020 (16)

EA: efectos adversos; NA: No aplica; DE/EE: desviación estándar/error estándar OPR: Orden de precios de referencia; CIPM: Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos.

(1) Para los cálculos de costes se ha tomado como referencia 1 mes= 30,42 días.

** Los precios de cisplatino, carboplatino y gemcitabina son los que constan en la orden de precios de referencia (Orden SND/1121/2020, de 27 de noviembre, por la que se procede a la actualización en 2020 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud). El precio de Pemetrexed es el utilizado en el informe publicado de Pembrolizumab_CPNM_PRIMERA_LINEA_GFTHA_04_06_2018. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm?ml=1

***ORDEN de 14 de octubre de 2005. Por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/boja/2005/210/28>

Tabla 5. Costes sanitarios directos utilizados en el EC IMpower 110.

Análisis de costes EC IMpower110					
	EXPERIMENTAL	CONTROL			
	Tecentriq (atezolizumab)	NO ESCAMOSO: Cisplatino + Pemetrexed	NO ESCAMOSO: Carboplatino + Pemetrexed	ESCAMOSO: CISPLATINO + GEMCITABINA	ESCAMOSO: CARBOPLATINO + GEMCITABINA
Precios (1)	Atezolizumab 1200mg, 1 vial de 20ml = 4.488,75€*	Cisplatino EFG 1mg/ml; 1 vial de 100ml (código conjunto H188) = 22,30 € Pemetrexed 500mg, 1 vial= 1.154,4€ **	Carboplatino EFG 10mg/ml; 1 vial de 60ml (código conjunto H182)= 91,68€ Pemetrexed 500 mg, 1 vial = 1.154,4€ **	Cisplatino EFG 1mg/ml; 1 vial de 100ml (código conjunto H188) = 22,30 € Gemcitabina EFG 2000mg 1 vial de 20ml (código conjunto H220)= 87,4 €	Carboplatino EFG 10mg/ml; 1 vial de 60ml (código conjunto H182)= 91,68€ Gemcitabina EFG 2000mg 1 vial de 20ml (código conjunto H220)= 87,4 €
Posología (2)	1200mg IV cada 3 semanas	Cisplatino (75mg/m ² IV) + Pemetrexed (500mg/m ² IV) cada 3 semanas	Carboplatino (AUC 6 IV), 514,58mg + Pemetrexed (500mg/m ²) cada 3 semanas	Cisplatino (75mg/m ²) día 1 + Gemcitabina (1250mg/m ² IV) día 1 y 8 cada 3 semanas	Carboplatino (AUC 5 IV), 428,82mg Gemcitabina (1000mg/m ² IV) día 1 y 8 cada 3 semanas
Coste tratamiento ciclo (3)	4488,75€	28,43€ + 1962,48€ TOTAL = 1990,91€	78,63€ + 1962,48€ TOTAL= 2041,11€	28,43€+ 185,73€ TOTAL = 214,16€	78,63€ + 148,58 € TOTAL = 227,21 €
CTM (4)	6.502,28 €	2.883,98 €	2.956,69 €	310,23 €	329,13 €

CTM: Coste tratamiento mes

(1) Los precios de cisplatino, carboplatino y gemcitabina son los que constan en la orden de precios de referencia (Orden SND/1121/2020, de 27 de noviembre, por la que se procede a la actualización en 2020 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud). El precio utilizado para Tecentriq es el precio notificado.

(2) Posología basada en el ensayo IMpower 110. Se calcula la dosis de carboplatino según la fórmula de Calvet, para conseguir un AUC de 5 o 6 en una población de 65 años con creatinina de 1,2mg/dl y 70Kg.

(3) Para los cálculos de costes se ha tomado como referencia peso medio de 70kg, superficie corporal 1,7m², teniendo en cuenta aprovechamiento del vial.

(4) Para los cálculos de costes se ha tomado como referencia 1 mes= 30,42 días, 1 mes=4,29 semanas

* Acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos. Sesión 198 de 4 de febrero de 2020.

** Precio utilizado en el informe publicado de Pembrolizumab_CPNM_PRIMERA_LINEA_GFTHA_04_06_2018. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm?ml=1

Tabla 6. Coste de tratamiento de las alternativas

Keytruda (pembrolizumab)	
Precio notificado	KEYTRUDA 25MG/ML vial de 4ml. PVL 3566 €*
Posología	200 mg cada 3 semanas
Coste tratamiento ciclo	7.132 €
CTM (1)	10.331,21 €
CTM: Coste tratamiento mes (1) Para los cálculos de costes se ha tomado como referencia 1 mes= 30,42 días, 1 mes=4,29 semanas * Acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos. Sesión 193 de 12 de julio de 2019.	

Tabla 7. Coste efectividad incremental del tratamiento con atezolizumab frente a quimioterapia

Tratamientos	Coste total	Coste incremental	AVAC total	AVAC incremental	RCUI
Horizonte temporal 38 meses					
Quimioterapia	76.436,85	23.951,50 €	0,83	0,46	51.523,01
Atezolizumab	100.388,35		1,29		
Horizonte temporal 80 meses					
Quimioterapia	88.450,34	58.738,51 €	0,9	1,06	55.354,35
Atezolizumab	147.188,85		1,96		

Tabla 8. Análisis de sensibilidad univariante del precio de atezolizumab

Escenarios precio	RCUI
Precio del caso base	51.523,01 €
Reducción 5%	44.554,92 €
Reducción 10%	37.586,83 €
Reducción 15%	30.618,74 €

Tabla 9. Flujo de pacientes

Estimación de pacientes con CP en 2021	29.549
Pacientes con CPCNM (85%)	25.117
Diagnóstico en estado avanzado (70%)	17.582
Expresión PDL 1 >50% (22%)	3.868

Tabla 10. Análisis de impacto presupuestario. Caso base

Escenario actual	Año 1	Año 2	Año 3
Quimioterapia	- €	- €	- €
Pembrolizumab	479.529.058,98 €	479.816.776,42 €	480.104.666,48 €
Total	479.529.058,98 €	479.816.776,42 €	480.104.666,48 €
Escenario futuro	Año 1	Año 2	Año 3
Quimioterapia	- €	- €	- €
Pembrolizumab	335.670.341,29 €	287.890.065,85 €	240.052.333,24 €
Atezolizumab	76.960.732,78 €	102.675.878,96 €	128.421.855,61 €
Total	412.631.074,07 €	390.565.944,81 €	368.474.188,85 €
Impacto presupuestario	-66.897.984,91 €	-89.250.831,61 €	-111.630.477,63 €