

Antecedents

- El càncer de pulmó (CP) és un dels càncers més freqüentment diagnosticats a nivell mundial. A l'Estat espanyol la incidència estimada de CP per a l'any 2019 va ser de 29.503 nous casos. El CP continua sent la primera causa de mort per càncer a Espanya en els dos sexes, amb una supervivència a cinc anys global del 13 %, que disminueix fins a l'1 % en l'estadi metastàtic.(1)(2)
- El càncer de pulmó no microcític (CPNM) representa aproximadament el 80 % - 90 % de tots els CP i es classifica segons la histologia en adenocarcinoma (≈ 40 %), carcinoma de cèl·lules grans (15 %) i carcinoma de cèl·lules escatoses o epidermoide (≈ 25-30 %).(3) En general, es diferencia entre la histologia no escatosa (adenocarcinoma i carcinoma de cèl·lules grans) i escatosa.
- La majoria dels pacients amb CP es diagnostiquen en estadis avançats. El 10-15 % presenten un CP localment avançat (III B) i el 40 % presenten un CP metastàtic (estadi IV) en el moment del diagnòstic. (4) El diagnòstic molecular es considera crucial, ja que ajuda a detectar biomarcadors que presenten capacitat predictiva pel que fa a la supervivència i a l'elecció del tractament idoni en el context de la malaltia. Entre ells es troben els punts de control immunològic o immune checkpoint, alguns dels quals han esdevingut dianes terapèutiques, com el receptor de mort programada —PD-1— (de l'anglès programmed cell death 1) i els seus lligands PD-L1 i PD-L2 (de l'anglès programmed cell death ligand-1) i els limfòcits T citotòxics associats a la proteïna 4 (CTLA-4) (de l'anglès cytotoxic T-lymphocyte antigen 4).
- Actualment, només es disposa de fàrmacs dirigits contra la interacció entre el receptor PD-1 amb els seus lligands PD-L1 i PD-L2 per al tractament del CPNM. (4,5) La prevalença de l'expressió de PD-L1 en pacients amb CPNM varia entre el 20 % i el 60 %, aproximadament, segons dades de diferents estudis.(6)
- Nivolumab (autoritzat a l'agost del 2015 per a histologia escatosa i a l'abril del 2016 per a histologia no escatosa), pembrolizumab (autoritzat el juliol del 2016) i atezolizumab (autoritzat el setembre del 2017) van ser estudiats en monoteràpia per tractar el CPNM localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia en assaigs de fase III, oberts i aleatoritzats, comparats amb docetaxel en monoteràpia. L'expressió de PD-L1 només es va tenir en compte en els estudis amb pembrolizumab, on els pacients havien de presentar una expressió de PD-L1 positiva per participar a l'estudi. Per aquest motiu, la indicació de pembrolizumab en segona línia està restringida a pacients amb expressió de PD-L1 amb una TPS ≥ 1 % (TPS, de l'anglès tumor proportion score). Per altra banda, els estudis de pembrolizumab i atezolizumab permetien el tractament de pacients amb mutacions d'EGFR i reordenacions d'ALK, per la qual cosa la indicació d'aquests fàrmacs està també condicionada al fet que els pacients amb mutacions d'EGFR o reordenacions d'ALK hagin rebut un tractament dirigit.
- La supervivència global (SG) va ser la variable principal en tots els estudis. Va ser superior i significativa per al tractament amb immunoteràpia respecte del tractament amb docetaxel en els assaigs corresponents. Nivolumab: 12,2 mesos vs. 9,4 mesos (HR [IC 95 %]: 0,73 [0,60-0,89]), estudi CheckMate 057(7) i 9,23 mesos vs. 6,01 mesos (HR [IC 95 %]: 0,59 [0,44-0,79]), estudi CheckMate 017(8). Pembrolizumab, per a la població amb expressió de PD-L1 ≥ 1 %: 10,4 mesos vs. 8,5 mesos (HR [IC 95 %]: 0,71 [0,58-0,88]), estudi KEYNOTE-010(9). Atezolizumab: 13,8 mesos vs. 9,6 mesos (HR [IC 95 %]: 0,73 [0,62-0,87]), estudi OAK (10). No tots els fàrmacs, però, van mostrar superioritat pel que fa a la supervivència lliure de progressió (SLP).
- Pembrolizumab en primera línia en monoteràpia (autoritzat el gener del 2017) ha estat estudiat a l'assaig clínic pivot KEYNOTE-024(11), de fase III, aleatoritzat, obert i comparat amb QT basada en platí, que incloïa pacients no tractats prèviament, amb CPNM amb expressió de PD-L1 ≥ 50 % i sense mutacions d'EGFR o ALK, on pembrolizumab ha mostrat benefici estadísticament significatiu en relació amb la SLP i la SG en comparació amb la QT. Les dades disponibles en el moment de l'aprovació corresponien a la segona anàlisi interina i van ser de 10,3 mesos vs. 6 mesos (HR [IC 95 %] 0,5 [0,37-0,68]) per a la SLP, variable principal.
- El CAMH i la CFT-SISCAT han avaluat aquests tractaments i han emès uns criteris clínics d'ús per a cadascun dels fàrmacs i les indicacions, en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF).
- Nivolumab, pembrolizumab (abril 2018) i atezolizumab (juny 2018) en segona línia es van considerar opcions de tractament en pacients amb CPNM localment avançats o metastàtics en progressió durant la primera línia de QT basada en un doblet de platí o després de finalitzar-la (per a pembrolizumab i atezolizumab, els pacients amb mutacions d'EGFR o translocació d'ALK també han d'haver rebut un tractament dirigit aprovat), i que presentin ECOG PS 0-1. En el cas de pembrolizumab, a més, l'expressió PD-L1 havia de ser ≥ 1 %.(12, 13,14)
- Pembrolizumab (abril 2018) en primera línia es va considerar una opció de tractament per a pacients amb CPNM metastàtic amb tumors que expressin PD-L1, amb TPS ≥ 50 % i sense mutacions EGFR, i amb ECOG 0-1.(15)
- La immunoteràpia també ha estat avaluada en primera línia en règims combinats amb QT i QT i antiangiogènics. L'avaluació d'aquestes combinacions per part del CAMH i la CFT-SISCAT s'ha realitzat molt recentment en el context de l'elaboració de les pautes d'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic (16) i, per tant, no s'han pogut avaluar els resultats en salut segons els criteris d'ús recomanats.

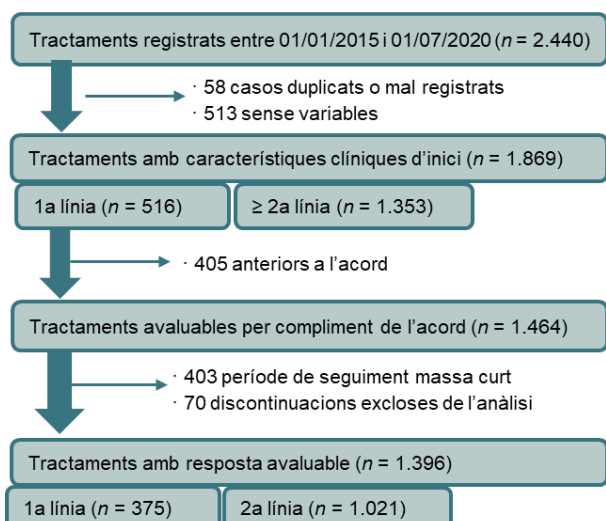
Metodologia

- S'han seleccionat les dades dels pacients amb CPNM avançat o metastàtic tractats amb atezolizumab, nivolumab i pembrolizumab en monoteràpia en l'àmbit del SISCAT que estiguessin inclosos en el Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut entre l'1 de gener de 2015 i l'1 de juliol de 2020. S'han dut a terme les anàlisis següents:
- L'anàlisi de les característiques demogràfiques (edat i sexe) i clíniques (ECOG, mutació EGFR, reordenacions de l'ALK, histologia, estadiatge del tumor, tractaments previs per la malaltia avançada, expressió del PD-L1 i presència de metàstasi cerebral) a l'inici del tractament. S'hi han inclòs els pacients que disposaven de dades clíniques a l'inici del tractament.
- L'anàlisi del compliment dels criteris d'ús establerts per la CFT-SISCAT per a cada fàrmac i indicació avaluats en el PHF. S'han considerat tractaments avaluables per compliment dels criteris aquells iniciats amb posterioritat a la publicació i amb variables clíniques.
- L'anàlisi de resultats en salut ha comprès:
- La resposta al tractament mitjançant la taxa de resposta global (TRG), que comprèn els pacients que assoleixen una resposta completa i una resposta parcial com a millor resposta al tractament, i la taxa de benefici clínic (TBC), que comprèn els dos criteris anteriors i els pacients amb malaltia estable com a millor resposta al tractament, segons el criteri clínic indicat a l'RPT.
- La SLP des de la data d'inici del tractament fins a la data notificada del primer seguiment informat com a progressió, defunció o discontinuïtat per progressió, o fins a la data de l'extracció mitjançant el mètode de Kaplan-Meier (K-M).
- La SG des de l'inici del primer tractament amb els fàrmacs objecte d'estudi fins a la data d'extracció o defunció mitjançant el mètode de K-M. S'ha fet una vinculació de les dades de l'RPT amb el Registre central de persones assegurades (RCA) per obtenir l'estat vital i, si és el cas, la data de defunció. S'ha calculat la SG acumulada a l'any i als dos anys.
- La SLP acumulada i la SG acumulada a un i dos anys, calculades mitjançant el mètode actuarial.
- La durada del tractament, calculada a partir de les dades de facturació.
- S'han exclòs de l'anàlisi de resultats els pacients sense dades de seguiment, aquells amb seguiment inferior a dos mesos per ser avaluats i els que havien discontinuat el tractament per algun dels motius següents: trasllat de centre, inclusió en un assaig clínic, intervenció quirúrgica, comorbiditat o interacció amb altres fàrmacs.
- L'anàlisi de la despesa dels tractaments farmacològics s'ha calculat a partir de les dades de facturació des de l'inici de la vinculació amb facturació (gener del 2015) fins al 31 de desembre de 2019.

Resultats

- A l'RPT s'han registrat 2.440 tractaments durant el període d'estudi, dels quals 534 han estat amb atezolizumab en segona línia o posteriors, 1.141 amb nivolumab en segona línia o posteriors, 544 amb pembrolizumab en primera línia i 221 amb pembrolizumab en segona línia o posteriors. S'han pogut avaluar les característiques clíniques a l'inici per a 1.869 tractaments, dels quals 516 han estat en primera línia i 1.353 en segona línia o posteriors.
- S'ha pogut avaluar el compliment de l'acord en 1.464 tractaments, dels que 516 han estat en primera línia i 1.353 en segona línia.
- Els resultats en salut s'han pogut analitzar per a 1.396 tractaments, 375 corresponents a primera línia i 1.021 a segona línia o posteriors de tractament. A la figura 1 es detalla el flux de pacients.
- A l'inici del tractament, l'edat mitjana (DE) dels pacients inclosos ha estat de 66,3 (9,6) anys, i la mediana d'edat (RIQ), de 66,4 (59,4-73) anys.
- La majoria de pacients (68,4 %) s'han situat a l'interval comprès entre 55 i 74 anys, i 109 pacients (21,1 %) han estat dones.
- L'ECOG PS basal ha estat de 0 per a 141 pacients (27,3 %) i d'1 per a 332 pacients (64,3 %). Per a 486 pacients (94,2 %), l'estadiatge del CPNM ha estat IV i el tipus d'histologia ha estat no escatosa per a 391 pacients (75,8 %).
- Un total de 506 pacients (98,1 %) han presentat un percentatge d'expressió de PD-L1 \geq 50 %. Per a 465 pacients (90,1 %), l'estat mutacional de l'EGFR ha estat negatiu, i per a 456 pacients (88,4 %), la translocació del gen ALK ha estat negativa, també.
- Pel que fa al nombre de tractaments administrats per a la malaltia avançada, 495 pacients (95,9 %) no havien rebut tractament previ.
- Pel que fa a les complicacions derivades del càncer, 79 pacients (15,3 %) han presentat metàstasi al sistema nerviós central (SNC) que han requerit corticoides.

Figura 1. Flux de pacients.



- A l'inici del tractament, l'edat mitjana (DE) dels pacients inclosos ha estat de 65,5 (9,4) anys, i l'edat mediana (RIQ), de 66,1 (59,2-72,5) anys. La majoria de pacients (71 %) s'han situat a l'interval comprès entre 55 i 74 anys. Uns 270 pacients (20 %) han estat dones. Pel que fa al tractament emprat, 531 pacients (39,2 %) han estat tractats amb atezolizumab, 191 (14,1 %) amb pembrolizumab i 611 (45,2 %) amb nivolumab.
- L'ECOG PS basal ha estat de 0 per a 315 pacients (23,3 %) i d'1 per a 940 pacients (69,5 %). Per a 1.241 pacients (91,7 %), l'estadiatge del CPNM ha estat de IV, i per a 825 pacients (61 %), el tipus d'histologia ha estat no escatosa. Un total de 506 pacients (98,1 %) han presentat un percentatge d'expressió de PD-L1 \geq 50 %. Per a 465 pacients (90,1%), l'estat mutacional de l'EGFR ha estat negatiu, i per a 456 pacients (88,4 %), la translocació del gen ALK ha estat negativa, també.
- Un total de 235 pacients (32,2 %) han presentat un percentatge d'expressió de PD-L1 $<$ 1 %, per a 401 pacients (29,6 %), l'expressió de PD-L1 s'ha situat entre l'1 % i el 49 %, mentre que per a 327 pacients (24,2%), aquesta dada no ha estat informada. Les tècniques més emprades per a la determinació del percentatge de PD-L1 han estat dues, DAKO PD-L1 IHC 22C3 i VENTANA PD-L1 263, que han agrupat més del 70 % de les determinacions.
- Per a 1.118 pacients (82,7 %), l'estat mutacional de l'EGFR ha estat negatiu, i per a 1.109 pacients (82 %), la translocació del gen ALK ha estat negativa. Pel que fa al nombre de tractaments administrats per a la malaltia avançada prèviament, uns 1.141 pacients (84,4 %) havien rebut un tractament previ. Respecte a les complicacions derivades del càncer, uns 184 pacients (13,6 %) han presentat metàstasis al SNC que han requerit corticoides.
- La taula 1 resumeix les característiques de l'edat i la taula 2 mostra les principals característiques clíniques dels pacients per línia de tractament i fàrmac.

Taula 1. Característiques de l'edat dels pacients tractats amb immunoteràpia per al CPNM metastàtic

	Primera línia	Segona línia o posteriors					Total 2a línia (n = 1.353)
		Pembrolizumab (n = 516)	Atezolizumab (n = 531)	Nivolumab (n = 302)	Nivolumab (n = 309)	Pembrolizumab (n = 191)	
Dones - n (%)	109 (21,1)	108 (20,3)	34 (11,3)	85 (25,8)	43 (22,5)	270 (20)	
Mitjana d'edat (DE) en anys	66,3 (9,6)	65,7 (9,1)	67,4 (9)	64,8 (9,4)	63,2 (10,5)	65,5 (9,4)	
Mediana d'edat (RIQ) en anys	66,4 (59,4-73)	66,1 (59,2-72,7)	68,3 (62,6-73,2)	65,3 (57,6-71,5)	63,1 (56,1-70,9)	66,1 (59,2-72,5)	
Grup d'edat	18-44 anys - n (%)	7 (1,4)	11 (2,1)	5 (1,7)	6 (1,8)	6 (3,1)	28 (2,1)
	45-54 anys - n (%)	56 (10,9)	48 (9)	24 (7,9)	45 (13,7)	32 (16,8)	149 (11)
	55-64 anys - n (%)	170 (32,9)	175 (33)	74 (24,5)	108 (32,8)	68 (35,6)	425 (31,4)
	65-74 anys - n (%)	183 (35,5)	210 (39,5)	142 (47)	127 (38,6)	57 (29,8)	536 (39,6)
	75-84 anys - n (%)	91 (17,6)	84 (15,8)	53 (17,5)	40 (12,2)	26 (13,6)	203 (15)
	85-94 anys - n (%)	9 (1,7)	3 (0,6)	4 (1,3)	3 (0,9)	2 (1)	12 (0,9)

Taula 2. Característiques clíniques dels pacients tractats amb immunoteràpia per al CPNM metastàtic

		Primera línia	Segona línia o posteriors				Total 2a línia (n = 1.353)
		Pembrolizumab (n = 516)	Atezolizumab (n = 531)	Nivolumab (n = 302)	Nivolumab (n = 309)	Pembrolizumab (n = 191)	
Metàstasi al SNC que requereix corticoides	Sí - n (%)	79 (15,3)	73 (13,8)	19 (6,3)	57 (17,3)	35 (18,3)	117 (13,6)
	Desconegut - n (%)	20 (3,9)	11 (2,1)	8 (2,6)	9 (2,7)	4 (2,1)	32 (2,4)
ECOG PS	0 - n (%)	141 (27,3)	125 (23,5)	75 (24,8)	68 (20,7)	47 (24,6)	315 (23,3)
	1 - n (%)	332 (64,3)	368 (69,3)	206 (68,2)	217 (72)	129 (67,5)	940 (69,5)
	2 - n (%)	39 (7,6)	38 (7,2)	20 (6,6)	23 (7)	15 (7,9)	96 (7,1)
	>2 - n (%)	4 (0,8)	-	1 (0,3)	1 (0,3)	-	2 (0,2)
Percentatge expressió PDL-1	< 1% - n (%)	-	247 (46,5)	76 (25,2)	108 (32,8)	5 (2,6)	436 (32,2)
	1-49% - n (%)	5 (1)	172 (32,4)	66 (21,9)	80 (24,3)	83 (43,5)	401 (29,6)
	\geq 50% - n (%)	506 (98,1)	38 (7,2)	23 (7,6)	33 (10)	95 (49,7)	189 (14)
	No disponible - n (%)	5 (1)	74 (13,9)	137 (45,4)	108 (32,8)	8 (4,2)	327 (24,2)
Estat mutacional de l'EGFR	No mutat - n (%)	465 (90,1)	459 (86,6)	208 (68,9)	289 (87,8)	162 (84,8)	1118 (82,7)
	Desconegut - n (%)	50 (9,7)	65 (12,3)	94 (31,1)	29 (8,8)	26 (13,6)	214 (15,8)
Translocació ALK	No - n (%)	456 (88,4)	451 (85,1)	209 (69,2)	289 (87,8)	160 (83,8)	1109 (82)
	Desconegut	56 (10,9)	74 (14)	92 (30,5)	40 (12,2)	29 (15,2)	235 (17,4)
Nombre de tractaments previs per a la malaltia avançada	0 - n (%)	495 (95,9)	5 (0,9)	4 (1,3)	4 (1,2)	18 (9,4)	31 (2,3)
	1 - n (%)	20 (3,9)	465 (87,7)	263 (87,1)	252 (76,6)	161 (84,3)	1141 (84,4)
	2 - n (%)	1 (0,2)	44 (8,3)	25 (8,3)	53 (16,1)	8 (4,2)	130 (9,6)
	>2 - n (%)	-	16 (3,1)	10 (3,2)	20 (6,1)	4 (2)	50 (3,7)
Estadiatge del tumor	En blanc - n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)	-	-	-	1 (0,1)
	III a - n (%)	3 (0,6)	7 (1,3)	18 (6)	5 (1,5)	2 (1)	32 (2,4)
	III b - n (%)	21 (4,1)	21 (4)	21 (7)	14 (4,3)	16 (8,4)	72 (5,3)
	IV 4 - n (%)	486 (94,2)	500 (94,2)	260 (86,1)	310 (94,2)	171 (89,5)	1241 (91,7)
Histologia	Escatós - n (%)	97 (18,8)	140 (26,4)	272 (90,1)	15 (4,6)	49 (25,7)	476 (35,2)
	No escatós - n (%)	391 (75,8)	364 (68,5)	28 (9,3)	302 (91,8)	131 (68,6)	825 (61)
	En blanc - n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)	-	-	-	1 (0,1)
	Altres - n (%)	27 (5,2)	26 (4,9)	2 (0,7)	12 (3,6)	11 (5,8)	51 (3,8)

Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- Un total de 1.464 tractaments han estat avaluables per compliment de l'acord. D'aquests, 1.250 tractaments (85,4 %) han complert els criteris clínics d'inici acordats per la CFT-SISCAT.
- Dels 446 tractaments avaluables per compliment de l'acord en primera línia, el compliment ha estat del 85,4 % i dels 1.018 tractaments avaluables en segona línia, el compliment ha estat del 88,5 %.
- Per als 97 pacients que no complien les recomanacions d'ús en primera línia, el 81,4 % presentaven metastàsi

al SNC que requeria corticoides, el 48,4 % presentaven un ECOG PS ≥ 2 , el 21,6 % havien realitzat un tractament previ, el 5,1 % no presentaven la mutació ALK+ o l'EFGR+ i el 61,8 % presentaven un percentatge PD-L1 < 50 % o bé no s'havia determinat el percentatge.

- Dels 117 pacients que no complien les recomanacions d'ús en segona línia o posteriors, el 26,5 % presentaven metastàsi al SNC que requeria corticoides, el 85,5 % presentaven un ECOG PS ≥ 2 i, en el cas de pembrolizumab, cinc pacients tenien un percentatge d'expressió < 1 %.

Dades de seguiment i resultats en salut

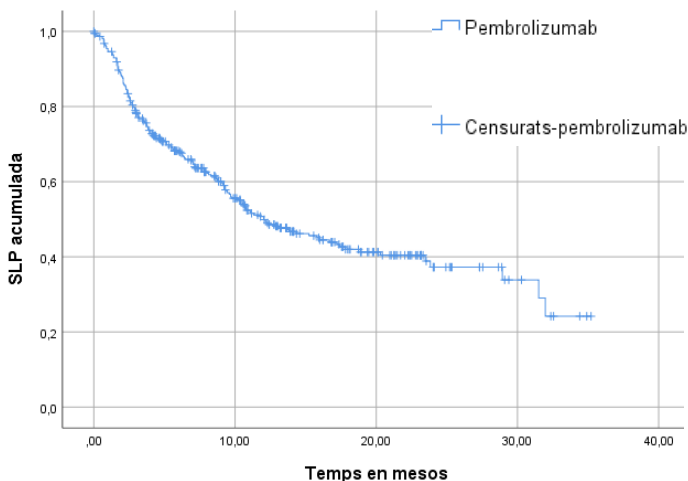
Primera línia

- S'han avaluat els resultats en salut de 375 pacients. La mediana de SLP (IC 95 %) ha estat de 12 (9-15,1) mesos, mentre que la mediana de SG (IC 95 %) s'ha situat en 23 (16,5-29,5) mesos. Per als 352 pacients (94 %) amb la variable de resposta informada, la TRG ha estat del 55 % (n = 194) i la TBC ha estat del 72 % (n = 253). A les taules 3-5 i les figures 2-3 es detallen les característiques de la SLP, la SG i la resposta clínica.

Taula 3. Característiques de la SLP dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en primera línia

	Pembrolizumab (n = 375)
Sense informació - n (%)	1 (<1)
Pacients avaluats - n (%)	374 (99,7)
Esdeveniments - n (%)	186 (49,7)
Mediana de SLP (IC 95 %) en mesos	12 (9-15,1)
P25-P75 de SLP en mesos	3,8-32
SLP acumulada a un any - % (EE)	37,6 (3,2)
SLP acumulada a dos anys - % (EE)	29 (5)
SLP: supervivència lliure de progressió; P25-P75: percentil 25 - percentil 75; EE: error estàndard.	

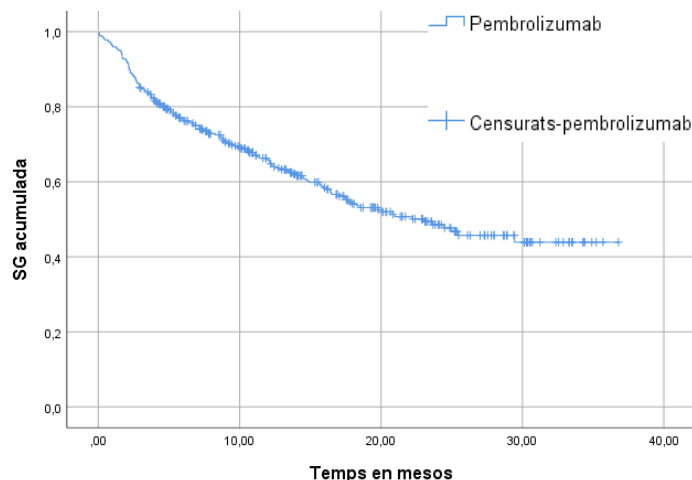
Figura 2. Corba de SLP dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en primera línia



Taula 4. Característiques de la SG dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en primera línia

	Pembrolizumab (n = 375)
Sense informació - n (%)	3 (<1)
Pacients avaluats - n (%)	372 (99,2)
Defuncions (%)	158 (42,5)
Mediana de SG (IC 95 %) en mesos	23 (16,5-29,5)
P25-P75 de SG en mesos	6,7-NA
SG acumulada a un any - % (EE)	47,2 (3,1)
SG acumulada a dos anys - % (EE)	41 (4)
SG: supervivència global; P25-P75: percentil 25 - percentil 75; EE: error estàndard.	

Figura 2. Corba de SG dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en primera línia



Taula 5. Millor resposta informada dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en primera línia

	Pembrolizumab (n = 375)
Sense informació - n (%)	23 (6,1)
Avaluats - n (%)	352 (94)
Resposta completa - n (%)	27 (7,67)
Resposta parcial - n (%)	166 (47,16)
Malaltia estable - n (%)	60 (17,05)
Malaltia en progressió - n (%)	78 (22,16)
No avaluable - n (%)	21 (5,97)
TRG - n (%)	194 (55)
TBC - n (%)	253 (72)

Segona línia

- S'han avaluat els resultats en salut de 1.021 pacients. Per al conjunt de tractaments, la mediana de SLP (IC 95 %) ha estat de 6,7 (5,8-7,7) mesos, mentre que la mediana de SG (IC 95 %) ha estat de 13,8 (12,1-15,5) mesos. Per als 980 pacients (96 %) amb la variable de resposta informada, la TRG ha estat del 30,8 % (n = 190) i la TBC ha estat del 57 % (n = 379). A les taules 6-8 i les figures 4 i 5 es detallen més característiques de les variables de resposta.
- El tractament amb atezolizumab s'ha avaluat en 381 pacients. La mediana de SLP (IC 95 %) ha estat de 4,8 (3,9-5,6) mesos, mentre que la mediana de SG (IC 95 %) ha estat de 10,1 (8,6-11,6) mesos. Per als 365 pacients (96,8 %) amb la variable de resposta informada, la TRG ha estat del 25,5 % (n = 93) i la TBC ha estat del 36,2 % (n = 200).
- El tractament amb nivolumab per al CPNM d'histologia escatosa, localment avançat o metastàtic, en pacients prèviament tractats, s'ha avaluat en 230 pacients. La mediana de SLP (IC 95 %) ha estat de 10,4 (7,9-12,8) mesos, mentre que la mediana de SG (IC 95 %) ha estat de 14,5 (12-17) mesos. Per als pacients amb la variable de resposta informada (n = 207), la TRG ha estat del 31,5 % (n = 69), i la TBC, del 56,6 % (n = 124).
- El tractament amb nivolumab per al CPNM d'histologia no escatosa, localment avançat o metastàtic, en pacients prèviament tractats s'ha avaluat en 260 pacients. La mediana de SLP (IC 95 %) ha estat de 9 (6,1-12) mesos, mentre que la mediana de SG (IC 95 %) s'ha situat en 21,4 (16,6-26,1) mesos. Per als pacients amb la variable de resposta informada (n = 252), la TRG ha estat del 35,4 % (n = 91), i la TBC, del 58,4 % (n = 150).
- El tractament amb pembrolizumab per al CPNM localment avançat o metastàtic, amb expressió de PD-L1 ≥ 1 %, en pacients prèviament tractats s'ha avaluat en 150 pacients.

- La mediana de SLP (IC 95 %) ha estat de 6,7 (5,2-8,3) mesos, mentre que la mediana de SG (IC 95 %) s'ha situat en 12,4 (7,7-17,2) mesos. Per als pacients amb la variable de resposta informada (n = 129), la TRG ha estat del 35,3 % (n = 49), i la TBC, del 63,35 % (n = 88).

Figura 4. Corba de SLP dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en segona línia

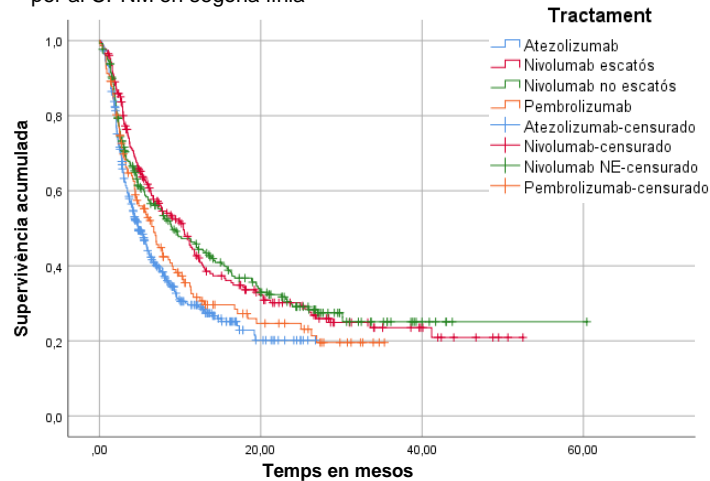
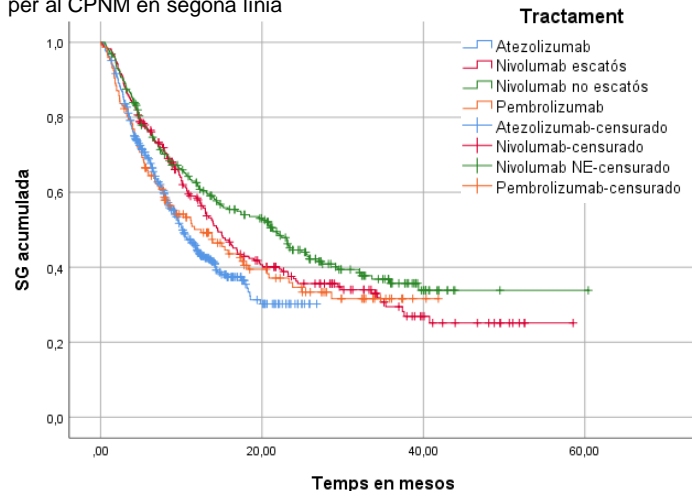


Figura 5. Corba de SG dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en segona línia



Taula 6. Característiques de la SLP dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en segona línia

	Atezolizumab (n = 381)	Nivolumab escatós (n = 230)	Nivolumab no escatós (n = 260)	Pembrolizumab (n = 150)	Total (n = 1.021)
Sense informació - n (%)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1,3)	8 (<1)
Pacients avaluats - n (%)	377 (99)	229 (99,6)	259 (99,6)	148 (98,7)	1.013 (99,2)
Esdeveniments (%)	248 (65,8)	147 (64,2)	165 (63,7)	101 (68,2)	661 (65,3)
Mediana de SLP (IC 95 %) en mesos	4,8 (3,9-5,6)	10,4 (7,9-12,8)	9 (6,1-12)	6,7 (5,2-8,3)	6,7 (5,8-7,7)
P25-P75 de SLP en mesos	2,2-17,1	3,5-28,6	2,6-NA	2,5-19,5	2,6-25
SLP acumulada a un any - % (EE)	20,9 (2,8)	30,3 (3,4)	29,6 (3,2)	25,2 (4,1)	25,6 (1,6)
SLP acumulada a dos anys - % (EE)	20,9 (2,8)	22,8 (3,6)	25,6 (3,3)	17,4 (4,7)	20,5 (1,8)

SLP: supervivència lliure de progressió; P25-P75: percentil 25 - percentil 75; NA: No assolida; EE: error estàndard.

Taula 7. Característiques de la SG dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en segona línia

	Atezolizumab (n = 381)	Nivolumab escatós (n = 230)	Nivolumab no escatós (n = 260)	Pembrolizumab (n = 150)	Total 2a línia (n = 1.021)
Sense informació - n (%)	9 (2,4)	3 (1,3)	3 (1,2)	3 (2)	18 (1,8)
Pacients avaluats - n (%)	372 (97,6)	227 (98,7)	257 (98,8)	147 (98)	1003 (98,2)
Defuncions (%)	206 (55,4)	140 (61,7)	143 (55,6)	88 (59,9)	577 (57,7)
Mediana de SG (IC 95 %) en mesos	10,1 (8,6-11,6)	14,5 (12-17)	21,4 (16,6-26,1)	12,5 (7,7-17,2)	12,5 (7,7-17,2)
P25-P75 de SG en mesos	4,3-NA	6,5 - NA	6,5-NA	4,3-NA	5-13,8
SG acumulada a un any - % (EE)	31,2 (3,1)	36,3 (3,5)	44,5 (3,3)	34,9 (4,3)	36,6 (1,8)
SG acumulada a dos anys - % (EE)	31,2 (3,1)	29,8 (3,5)	35,7 (3,5)	31,1 (5)	30,2 (1,9)

SG: supervivència global; P25-P75: percentil 25 - percentil 75; NA: no assolida; EE: error estàndard.

Taula 8. Millor resposta informada dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en segona línia

	Atezolizumab (n = 381)	Nivolumab escatós (n = 230)	Nivolumab no escatós (n = 260)	Pembrolizumab (n = 150)	Total (n = 1.021)
Sense informació - n (%)	16 (4,2)	11 (4,8)	4 (1,6)	11 (7,3)	41 (4)
Avaluats - n (%)	365 (95,8)	219 (95,2)	257 (98,8)	139 (92,7)	980 (96)
Resposta completa - n (%)	1 (0,3)	11 (5)	21 (8,2)	12 (8,6)	45 (4,6)
Resposta parcial - n (%)	92 (25,2)	58 (26,5)	70 (27,2)	37 (26,6)	257 (26,2)
Malaltia estable - n (%)	107 (29,3)	55 (25,1)	59 (23)	39 (28,1)	260 (26,5)
Malaltia en progressió - n (%)	137 (37,5)	84 (38,4)	99 (38,5)	44 (31,7)	364 (37,1)
No avaluable - n (%)	28 (7,7)	11 (5)	8 (3,1)	7 (5)	54 (5,5)
TRG - n (%)	93 (25,5)	69 (31,5)	91 (35,4)	49 (35,3)	302 (30,8)
TBC - n (%)	200 (54,8)	124 (56,6)	150 (58,4)	88 (63,3)	562 (57,3)

Resultats en salut segons compliment de l'acord

- S'han avaluat els resultats en salut per a 311 pacients tractats en primera línia segons el compliment de l'acord. Els resultats de la mediana de SLP (IC 95 %), de SG (IC 95 %) i de TRG han estat de 12,3 (6,9-17,8) mesos, 22,2 (NA-NA) mesos i 55,7 % (n = 132), respectivament, per als complidors de l'acord. Els resultats en salut per als no complidors pel que fa a la mediana de SLP, de SG i de TRG han estat de 9,7 (4-15,4) mesos, 14,5 (8,3-20,6) mesos i 46,3 % (n = 25), respectivament.
- En segona línia, s'han analitzat els resultats en salut per a 712 pacients segons el compliment de l'acord. Els resultats de la mediana de SLP (IC 95 %), de SG (IC 95 %) i de TRG han estat de 5,6 (4,9-6,3) mesos, 11,2 (9,5-12,9) mesos i 28,3 % (n = 173), respectivament, per als complidors de l'acord. Els resultats en salut per als no complidors amb relació a la mediana de SLP, de SG i de TRG han estat de 3,2 (1,4-5) mesos, 6,5 (5-8) mesos i 19,4 % (n = 13), respectivament. A la taula 9 es mostren els resultats en salut segons compliment de l'acord i a les figures 6 i 7 es detalla l'estimació de K-M per la SG.

Taula 9. Resultats en salut segons el compliment de l'acord dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM

	Primera línia			Segona línia		
	Compleix (n = 250)	No compleix (n = 61)	Total (n = 311)	Compleix (n = 642)	No compleix (n = 70)	Total (n = 712)
SLP						
Sense informació - n (%)	1 (<1)	-	1 (<1)	8 (1,2)	-	8 (1,1)
Pacients avaluats - n (%)	249 (99,6)	61 (100)	310 (99,7)	634 (98,8)	70	704 (98,9)
Defuncions (%)	114 (45,8 %)	35 (57,4 %)	149 (48,1 %)	400 (63,1 %)	54 (77,1 %)	454 (64,5 %)
Mediana de SLP (IC 95 %) en mesos	12,3 (6,9-17,8)	9,7 (4-15,4)	11,1 (6,9-15,3)	5,6 (4,9-6,3)	3,2 (1,4-5)	5,4 (4,8-6,1)
P25-P75 de SLP en mesos	3,6-31,5	3,2-23,8	3,5-31,5	2,4-19,2	1,6-8,4	2,3-17,1
SLP acumulada a un any - % (EE)	39,5 (4,2)	28,7 (7,7)	37,3 (3,7)	22,5 (2,2)	12,7 (5,2)	21,4 (2,1)
SLP acumulada a dos anys - % (EE)	30,7 (8,4)	28,7 (7,7)	29,9 (7,3)	22,5 (2,2)	12,7 (5,2)	21,4 (2,1)
SG						
Pacients avaluats - n (%)	247 (98,8)	61 (100)	308 (99)	628 (97,8)	68 (97,1)	696 (97,8)
Defuncions (%)	95 (38,5 %)	33 (54,1 %)	128 (41,6 %)	340 (54,1 %)	47 (69,1 %)	387 (55,6 %)
Mediana de SG (IC 95 %) en mesos	22,2 (NA-NA)	14,5 (8,3-20,6)	20,8 (16,3-25,4)	11,2 (9,5-12,9)	6,5 (5-8)	10,6 (9,2-11,9)
P25-P75 de SG en mesos	7,2-0	3,8-0	6,1-0	4,7-0	2,3-15,4	4,5-0
SG acumulada a 1 any - % (EE)	47,4 (4,2)	33,9 (7,5)	44,5 (3,7)	32,4 (2,4)	21,9 (6,1)	35,3 (1,9)
SG acumulada a 2 anys - % (EE)	42,7 (5,9)	33,9 (7,5)	40,7 (5)	32,4 (2,4)	21,9 (6,1)	33,9 (2,3)
Resposta clínica						
Pacients avaluats - n (%)	228 (91,2)	51 (83,6)	279 (89,7)	596 (92,8)	63 (90)	659 (90,4)
Millor TRG - n (%)	132 (55,7)	25 (46,3)	157 (54)	173 (28,3)	13 (19,4)	186 (27,4)
Millor TBC - n (%)	175 (73,8)	36 (66,7)	211 (72,5)	359 (58,7)	30 (44,8)	389 (75,3)

SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; P25-P75: percentil 25 - percentil 75; NA: no assolida; EE: error estàndard

Figura 6. Corba de la SG dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en primera línia segons compliment de l'acord

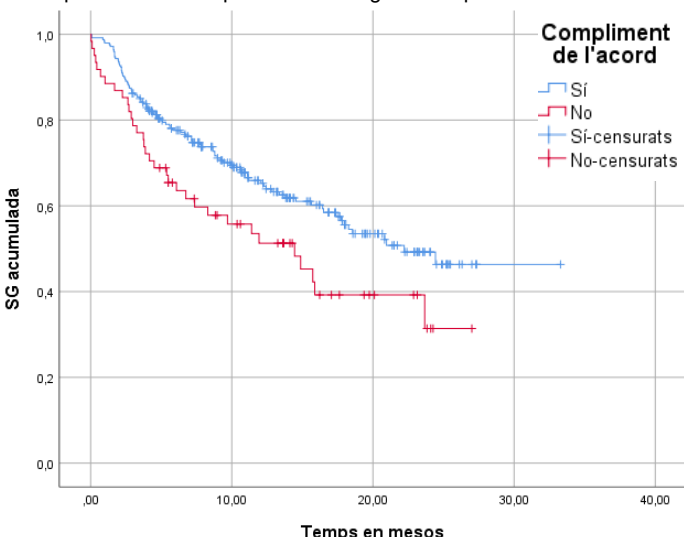
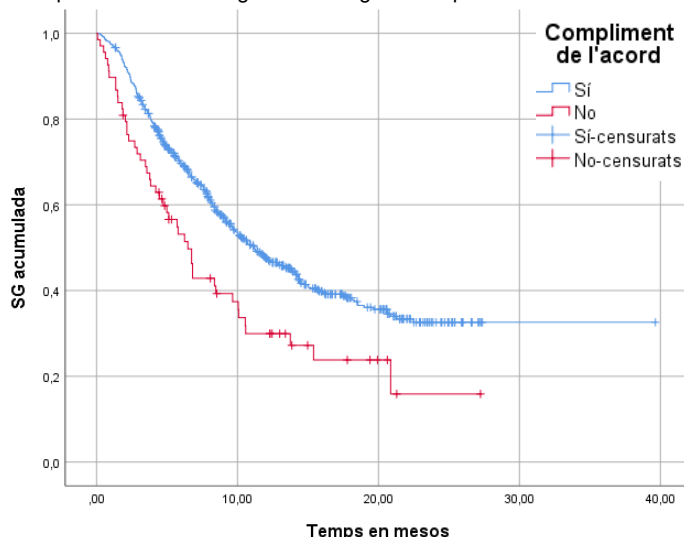


Figura 7. Corba de la SG dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM en segona línia segons compliment de l'acord



Temps en mesos

Durada del tractament i motius de discontinuació

- La durada mediana (P25-P75) del tractament per als pacients que complien els criteris de seguiment ha estat de 8,6 (3,8-15,6) mesos per al tractament en primera línia i de 6 (2,8-13,2) mesos per al conjunt de tractaments en segona línia. En concret, la mediana de la durada del tractament ha estat de 5,4 (2,4-8,9) mesos per atezolizumab, de 9 (3,7-17,8) mesos per nivolumab en histologia escatosa, de 7,3 (2,6-19,6) mesos per nivolumab en histologia no escatosa i de 6 (2,6-11,2) mesos per a pembrolizumab.
- La durada mediana (P25-P75) de seguiment en mesos per als pacients que complien els criteris de seguiment ha estat de 10,9 (4,7-19,8) mesos per al tractament en primera línia i de 9,7 (4,6-19,3) mesos per al conjunt de tractaments en segona línia.
- Per a fàrmacs de segona línia, la mediana (P25-P75) de

tractament ha estat de 7,8 (3,9-12,8) mesos per atezolizumab, d'11,8 (5,4-24,2) mesos per nivolumab en histologia escatosa, de 14,3 (5,1-26,6) mesos per nivolumab en histologia no escatosa i de 8,8 (4,2-18,2) mesos per a pembrolizumab.

- En el moment de l'extracció de dades hi havia un total de 517 tractaments actius, dels quals el 35,4 % (n = 183) corresponien a tractaments de primera línia i el 64,6 % (n = 334) a tractaments de segona línia. 1.352 pacients havien discontinuat el tractament, i d'aquests, en 1.015 (75,0 %) s'ha informat del motiu de discontinuació. El motiu principal ha estat la progressió de la malaltia (59,6 %), seguit de l'empitjorament de l'ECOG (26 %), la defunció (23,1 %) i els efectes adversos (6,5 %). Pembrolizumab ha registrat una proporció d'efectes adversos superior a atezolizumab i nivolumab (9,4 % vs. 6,1 % i 6,6 %, respectivament).

Anàlisi per centres

- S'han identificat 25 centres que han tractat des d'un pacient fins a 229 pacients per centre. Nou centres han agrupat 1.234 pacients (el 70,8 %).
- A la taula 10 es mostren les dades desglossades sobre l'adequació dels criteris d'inici i els resultats en salut segons els centres, agrupats per nivells assistencials (major nivell assistencial [monogràfic [M], 6 i 5] o menor nivell assistencial [4, 3, 2 i altres] ≤ 4). Cinc centres han tractat < 10 pacients.
- La interpretació dels diferents valors observats en els centres s'ha de fer amb cautela, atès que l'anàlisi no té en compte dades relacionades amb la gravetat, la complexitat i les comorbiditats dels casos tractats en cada centre.

Taula 10. Compliment dels criteris clínics i resultats en salut per agrupació de nivells assistencials

Línia de tractament	Indicadors	Agrupació de nivell assistencial			
		M, 6 i 5		≤ 4	
		Pacients	Mediana (P25-P75)	Pacients	Mediana (P25-P75)
1a línia	Compliment de l'acord	329	82,5 (76,4-93,7)	117	55,5 (0-82,3)
	TRG (%)	255	33,3 (29,8-52,3)	82	33,3 (13,9-58,2)
	SLP en mesos	189	9,8 (7,5-14,3)	91	7 (4-8,5)
	SG en mesos	167	16,5 (11,8-18,1)	71	13,1 (6,1-15,2)
2a línia	Compliment de l'acord	756	91 (81-94,7)	262	88,5 (70,8-99,1)
	TRG (%)	672	17,3 (13,8-31)	267	5,9 (0-21,1)
	SLP en mesos	472	5,2 (4,3-6,2)	312	4,9 (3,1-6,3)
	SG en mesos	685	13,9 (10,2-15,8)	318	13,5 (10,2-14,5)

TRG: taxa de resposta global; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; P25-P75: percentil 25-percentil 75

Despesa i impacte pressupostari

- Des del gener del 2016 fins al desembre del 2019 s'han comptabilitzat 2.030 pacients amb dades de facturació. El cost total estimat ha estat de 48.682.898 euros: 12.844.690 euros en primera línia de tractament, corresponents a 415 pacients, amb un cost mitjà per pacient de 30.951,06 euros, i 35.838.208 euros en segona línia, corresponents a 1.615 pacients, amb un cost mitjà per pacient de 22.190,84 euros.

- En concret, entre els fàrmacs de segona línia, nivolumab ha representat el volum de cost més gran, amb 25.549.939 euros, seguit de pembrolizumab, amb un cost de 17.823.114 euros, i atezolizumab, amb un cost de 5.309.844 euros.
- Els tractaments d'immunoteràpia avaluats han representat el 52,1 % del cost total de la immunoteràpia.

Taula 11. Cost econòmic dels tractaments amb immunoteràpia per al CPNM metastàtic

		Pembrolizumab 1a L		Atezolizumab		Nivolumab		Pembrolizumab 2a L		Total segona línia	
		Pacients	Import	Pacients	Import	Pacients	Import	Pacients	Import	Pacients	Import
2016	Pacients	-	-	-	-	198	2.350.089	-	198	198	2.350.089
	Cost/pacient (€)	-	-	-	-	11.869	-	-	11.869	-	-
2017	Pacients	46	601.724	-	-	558	8.747.539	57	852.293	615	9.599.832
	Cost/pacient (€)	13.081	-	-	-	15.677	-	14.953	-	15.609	-
2018	Pacients	217	4.993.156	140	1.154.012	441	8.568.293	91	2.029.319	672	11.751.624
	Cost/pacient (€)	23.010	8.243	8.243	19.429	19.429	22.300	22.300	17.488	17.488	
2019	Pacients	297	7.249.810	326	4.155.832	283	5.884.020	100	2.096.812	709	12.136.664
	Cost/pacient (€)	24.410	12.748	12.748	20.792	20.792	20.968	20.968	17.118	17.118	
Total	Pacients	415	12.844.690	409	5.309.844	1025	25.549.940	181	4.978.424	1615	35.838.208
	Cost/pacient (€)	30.951	12.983	12.983	24.927	24.927	27.505	27.505	22.191	22.191	

Paral·lelismes amb les dades de l'evidència científica

- A la taula 12 es mostren les característiques basals i les dades dels principals resultats en salut dels pacients inclosos en els assaigs pivots emprats en l'avaluació per part del CAMH i la CFT-SISCAT, així com les dels registrats a l'RPT.
- En general, en els assaigs, els pacients inclosos han iniciat tractament a edats més joves que els pacients registrats a l'RPT, i no s'hi han inclòs pacients amb ECOG PS ≥ 2 , a diferència de l'RPT. La determinació de l'expressió del PD-L1 en els pacients de l'RPT s'ha realitzat mitjançant diverses tècniques, a diferència dels assaigs clínics.
- En els assaigs amb nivolumab s'ha observat que la proporció de pacients amb una expressió del PD-L1 $\leq 1\%$ és més alta que en l'RPT. La proporció de pacients de l'RPT sense expressió de mutacions d'EGFR o translocacions d'ALK ha estat més elevada que la de l'assaig clínic d'atezolizumab. Entre els pacients de l'RPT en tractament amb nivolumab i pembrolizumab en segona línia, la proporció de pacients sense mutacions ha estat similar o superior a la de pacients dels assaigs clínics.
- En les poblacions de segona línia o posteriors, la proporció de pacients de l'RPT amb ≥ 2 tractaments previs ha estat superior a la dels pacients dels assaigs clínics de nivolumab i inferior a la dels pacients dels assaigs clínics d'atezolizumab i pembrolizumab.
- La mediana de la SLP observada és lleugerament més alta per als pacients de l'RPT que per als pacients dels assaigs clínics.
- S'han observat una TRG i una TBC més elevades en els pacients de l'RPT.
- Aquests resultats s'han d'avaluar amb cautela, ja que l'avaluació de la resposta en el context d'un assaig clínic difereix de la pràctica clínica habitual.
- En la primera línia de tractament amb pembrolizumab s'ha observat que la mediana de SG ha estat quasi set mesos superior a la dels pacients inclosos a l'RPT. La durada de seguiment, en aquest cas, ha estat superior per als pacients de l'assaig.
- En la segona línia de tractament amb atezolizumab, la mediana de SG ha estat superior en els assaigs clínics, amb una diferència de 3,7 mesos respecte de la dels pacients de l'RPT, tot i que el temps de seguiment ha estat molt superior per als pacients de l'assaig clínic.
- En la segona línia de tractament amb nivolumab, la mediana de SG ha estat superior per als pacients de l'RPT en el context d'histologia escatosa i en el d'histologia no escatosa, amb medianes de seguiment similars per als pacients dels assaigs clínics i els de l'RPT.
- En la segona línia de tractament amb pembrolizumab, la mediana de SG ha estat dos mesos superior per als pacients de l'RPT en comparació amb la de la cohort tractada amb una dosi de 2 mg/kg, i similar a la de la cohort de l'assaig clínic tractada amb dosis de 10 mg/kg. Les medianes de seguiment són superiors per als pacients de l'assaig clínic.

Taula 12. Característiques clíniques i resultats dels pacients registrats a l'RPT i la dels pacients inclosos a l'assaig clínic de referència

	1a línia				2a línia						
	Pembrolizumab		Atezolizumab		Nivolumab E		Nivolumab NE		Pembrolizumab		
	KEYNOTE024	RPT	OAK	RPT	ChekMat e017	RPT	Checkmate 057	RPT	KEYNOTE010	RPT	
								2mg/kg	10mg/kg		
Pacients a l'inici	154	516	425	531	135	302	292	309	344	346	191
Edat mediana (RIQ), anys	64,5 (33-90)	66,4 (59,4-73)	63 (33-82)	66,1 (59,2-72,7)	62 (39-85)	68,3 (62,6-73,2)	61 (37-84)	65,3 (57,6-71,5)	63 (56-69)	63 (56-69)	63,1 (56,1-70,9)
Homes - (%)	59,7	78,9	61	80	82	88,7	52	72,4	62	62	77
ECOG 0 - 1 - (%)	100	91,7	100	92,8	99	93	100	92,2	99	99	92,1
ECOG ≥ 2 - (%)	-	8,3	-	7,2	-	7	-	7,8	1	<1	7,8
Expressió del PD-L1 inferior a 1% - (%)	-	-	42	46,5	40	25,2	37	32,8	-	-	2,6
Expressió del PD-L1 entre 1-49% - (%)	-	1	-	32,4	42,8	21,9	-	24,3	40	44	43,5
Expressió del PD-L1 $\geq 50\%$ - (%)	100	98,1	57	7,2	-	7,6	42	10	60	56	49,7
No disponible - (%)	-	-	<1	13,9	13,3	45,4	21	32,8	-	-	4,2
Sense mutacions EGFR - (%)	-	90,1	75	86,6	-	68,9	85	87,8	85	83	84,8
Sense translocacions ALK - (%)	-	88,4	52	85,1	-	69,2	96	87,8	89	88	83,8
Cap ttm.* previ per a la malaltia avançada - (%)	-	95,9	-	0,9	-	1,3	-	1,2	-	-	9,4
1 ttm.* previ per a la malaltia avançada - (%)	3,9	3,9	75	87,7	99	87,1	88	76,6	71	68	84,3
≥ 2 ttm.* previs per la malaltia avançada - (%)	-	0,2	25	11,4	1	11,5	12	22,2	27	29,8	6,3
Histologia no escatosa - (%)	81,2	75,8	74	68,5	0	9,3	100	91,8	70	71	68,8
Pacients en el seguiment	154	375	425	381	135	230	292	260	344	346	150
Mediana de tractament, en mesos	7,9	8,6	3,4	5,4	-	9	-	7,3	3,5	3,5	6
Mediana de seguiment, en mesos	25,2	10,91	21	7,8	11	11,8	13,2	14,3	13,1	13,1	8,88
Mediana SLP (IC 95%), en mesos	10,3 (6,7-NA)	12 (9-15)	2,8 (2,6-3)	4,8 (4-5,6)	3,5 (2,1-4,9)	10,4 (8-12,8)	2,3 (2,2-3,3)	9 (6,1-12)	3,9 (3,1-4,1)	4 (2,7-4,3)	6,7 (5,2-8,3)
Mediana SG (IC 95%), en mesos	30 (18,3-NR)	23 (16,4-29,5)	13,8 (11,8-15,7)	10,1 (8,6-11,6)	9,2 (7,3-13,3)	14,5 (12-17)	12,2 (9,7-15)	21,4 (16,6-26,1)	10,4 (9,4-11,9)	12,7 (10,0-17,3)	12,5 (7,7-17,2)
Taxa de resposta global - (%)	44,8	72	13,6	25,5	27	31,5	19	35,4	18	18,5	35,3
Taxa de benefici clínic - (%)	-	55	48,6	54,8	49	56,6	44	58,4	-	-	63,3
Resposta completa - (%)	4	7,7	1,4	5,0	1	8,2	1	8,2	-	-	4,6
Resposta parcial - (%)	41,8	47,2	12,2	26,5	19	27,2	18	27,2	-	-	26,2
Malaltia estable - (%)	-	17	35,3	25,1	29	23,0	25	23,0	-	-	26,5
Malaltia en progressió (%)	-	22,2	27,5	38,4	41	38,5	44	38,5	-	-	37,1
No avaluables - (%)	-	6	17,4	5,0	10	3,1	11	3,1	-	-	5,5
Discontinuations - (%)	74	50,4	70,1	64	84	66,9	85	67,7	78,5	78,3	73,3
Per progressió - (%)	43,5	60,3	-	72	67	65,6	68	67	45,8	46,5	63,3
Empitjorament de l'ECOG - (%)	-	22,7	90,6	20,5	-	22,7	-	23,8	-	-	26,4
Per èxitus - (%)	4,5	21,1	-	18,4	1	16,2	1	17	12,5	11,8	18,2
Efectes adversos - (%)	19,5	11,1	8	7	9	7,1	6	7,9	7,7	7,7	10,9

Conclusions

- Es presenta l'anàlisi de dades informades pels prescriptors per a 2.440 pacients diagnosticats de càncer de pulmó no microcític metastàtic tractats amb pembrolizumab en primera línia o amb atezolizumab, nivolumab o pembrolizumab en segona línia en el sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya i que han estat inclosos en el Registre de pacients i tractaments entre l'1 de gener de 2015 i l'1 de juliol de 2020.
- S'han avaluat 1.869 pacients que tenien registrada la informació mínima per a l'anàlisi.
- Per a la primera línia de tractament, 407 (78,9 %) pacients han estat homes i l'edat mitjana (DE) ha estat de 66,3 (9,6) anys.
- Els criteris clínics d'ús establerts en l'acord s'han complert en el 85,4 % dels pacients dels 446 avaluables.
- La durada mediana (RIQ) ha estat de 8,6 (3,8-15,6) mesos.
- Per a 375 pacients amb resultats en salut, la TRG ha estat del 55 %; la mediana de SLP (IC 95 %), de 12 (9-15,1) mesos, i la mediana de SG, de 23 (16,5-29,5) mesos.
- La despesa total acumulada des del 2015 ha estat de 12.844.690 €. El cost mitjà per pacient ha estat de 30.951 €.
- Per la segona línia de tractament, 1.083 pacients (80 %) han estat homes i l'edat mitjana ha estat de 65,5 (9,4) anys.
- Els criteris clínics d'ús establerts en l'acord s'han complert en el 88,5 % dels pacients dels 1.018 avaluables.
- La durada mediana (RIQ) ha estat de 6 (2,8-13,2) mesos.
- Per a 1.021 pacients amb resultats en salut, la TRG ha estat del 30,8 %; la mediana de SLP (IC 95 %), de 6,7 (5,8-7,7) mesos, i la mediana de SG, de 13,8 (12,1-15,5) mesos.
- La despesa total acumulada des del 2015 ha estat de 35.838.208 €. El cost mitjà per pacient ha estat de 22.191 €.
- En general, s'ha observat variabilitat segons les agrupacions de nivells assistencials en el nombre de pacients tractats, el percentatge d'adequació de l'acord i els resultats en salut, tot i que la interpretació d'aquests valors s'ha de fer amb cautela perquè no es disposa de dades sobre variabilitat en la gravetat, la complexitat i les comorbiditats dels casos en cada centre.

Bibliografia

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de pulmón - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. 2019. p. 2 pant.
2. ICOPraxis para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. 2a edició: novembre 2016.
3. American Cancer Society. Acerca del cáncer de pulmón. 2019;1-14.
4. Peters, S.; Reck, M.; Smit, E. F.; Mok, T.; Hellmann, M. D. How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(6):884-96.
5. Pawelczyk, K.; Piotrowska, A.; Ciesielska, U.; Jablonska, K.; Gletzel-Plucinska, N.; Grzegorzolka, J. et al. Role of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer and their prognostic significance according to clinicopathological factors and diagnostic markers. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):1-15.
6. Yu, H.; Boyle, T. A.; Zhou, C.; Rimm, D. L.; Hirsch, F. R. PD-L1 expression in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7):964-75.
7. Borghaei, H.; Paz-Ares, L.; Horn, L.; Spigel, D. R.; Steins, M.; Ready, N. E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med [Internet].* 27 setembre 2015;373(17):1627-39. Disponible a: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>
8. Brahmer, J.; Reckamp, K. L.; Baas, P.; Crinò, L.; Eberhardt, W. E. E.; Poddubskaya, E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med [Internet].* 2015; 373(2):123-35. Disponible a: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>

9. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Apr 9;387(10027):1540–50. [citat el 6 de maig de 2021] Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>
10. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Apr 30;387(10030):1837–46. [citat el 6 de maig de 2021] Disponible a : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)
11. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(19):1823–33.
12. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (Servei Català de la Salut). Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de nivolumab en el tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic. 2018;1–5. [citat el 6 de maig de 2021] Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/ content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/nivolumab-CPNM-2L/Acord_CFT-SISCAT_Nivolumab_CPNM_2L.pdf
13. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (Servei Català de la Salut). Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de pembrolizumab en el tractament en primera línia del càncer de pulmó no microcític metastàtic en adults. 2018;1–6. [citat el 6 de maig de 2021] Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/ content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/pembrolizumab-CPNM-2L/Acord_CFT-SISCAT_Pembrolizumab_CPNM_2L.pdf
14. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (Servei Català de la Salut). Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'atezolizumab per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic en adults.2018 :1–5. [citat el 6 de maig de 2021] Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/ content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/atezolizumab-CPNM-2L/acord-atezolizumab-CPNM-2L.pdf
15. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (Servei Català de la Salut). Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de pembrolizumab en el tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic en adults. 2018;1–5. [citat el 6 de maig de 2021] Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/ content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/pembrolizumab-CPNM-1L/Acord_CFT-SISCAT_Pembrolizumab_CPNM_1L.pdf
16. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic. 2021 [citat el 6 de maig de 2021] Disponible a: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/5792>

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Gerard Solís, Miriam Umbria, Montse Gasol, Javier Martínez, Gemma Puig, els autors del grup de treball de les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic](#), Alba Prat, Antoni Vallano i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

Informe d'avaluació de resultats del tractament del tractament del CPNM metastàtic en primera i segona línia amb immunoteràpia. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021

Paraules clau: càncer de pulmó no microcític metastàtic, immunoteràpia, resultats en salut



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>