

Atezolizumab

Tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic en adults prèviament tractats amb quimioteràpia

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
27 d'abril del 2018



CatSalut

Servei Català
de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas Cristina Ibáñez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Membres consultors del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Margarita Majem.
- Experts clínics externs: Dr. Ernest Nadal (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Institut Català d'Oncologia), Dra. Núria Viñolas (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Clínic de Barcelona) i Dra. Pilar Lianes (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de Mataró).
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia i l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Sandra Fontanals/Mireia Riba

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Atezolizumab per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic en adults prèviament tractats amb quimioteràpia. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	5
3. Àrea descriptiva del medicament.....	5
3.1. Mecanisme d'acció	6
3.2. Indicacions i data d'autorització	6
3.3. Posologia i forma d'administració.....	7
3.4. Utilització en poblacions especials.....	7
3.5. Dades farmacocinètiques.....	7
4. Evidència disponible	7
5. Avaluació de l'eficàcia.....	8
5.1. Assaigs clínics.....	8
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis	12
6. Avaluació de la seguretat	13
6.1. Esdeveniments adversos.....	13
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	15
6.3. Pla de gestió de riscos.....	16
7. Validesa interna i aplicabilitat	17
8. Àrea econòmica.....	18
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	18
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	19
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	19
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	20
Avaluacions per altres organismes	21
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	22
Bibliografia.....	24

1. Punts clau

- El càncer de pulmó és la principal causa de mortalitat relacionada amb càncer a tot el món. El subtipus histològic més freqüent (85% dels pacients) és el càncer de pulmó no microcític (CPNM). En aproximadament dos terços dels pacients, el CPNM es diagnostica en una etapa avançada.
- En els darrers anys, el tractament de segona línia del CPNM metastàtic amb fàrmacs immunoteràpics dirigits a la proteïna de mort cel·lular programada (PD-1) (nivolumab i pembrolizumab), i al lligand del receptor de mort programada (PD-L1) (atezolizumab), ha suposat un avenç important donat el seu impacte en la supervivència global (SG) dels pacients.
- Atezolizumab en monoteràpia està indicat per al tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia. Els pacients amb mutacions activadores d'EGFR o mutacions tumorals positives d'ALK han d'haver estat tractats també amb teràpia dirigida abans de ser tractats amb atezolizumab.
- L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'atezolizumab en càncer de pulmó prové de dos estudis pivot, multicèntrics, oberts: OAK (fase III) i POPLAR (fase II), els quals van incloure pacients amb malaltia localment avançada o metastàtica en progressió durant o després d'almenys un esquema que conté platí, independentment de la seva expressió de PD-L1. La dosi recomanada d'atezolizumab és de 1.200 mg per via intravenosa cada tres setmanes.
- Atezolizumab ha demostrat una millora estadísticament significativa i clínicament rellevant de l'SG en comparació amb docetaxel. A l'estudi OAK, el benefici va ser de 4,2 mesos de mediana (HR: 0,73 [IC95%: 0,62-0,87]).
- Pel que fa a la qualitat de vida, a l'estudi OAK, atezolizumab va perllongar el temps fins el deteriorament del dolor al tòrax referit pel pacient mesurat per l'escala EORTC QLQ-LC13 en comparació amb docetaxel (HR=0,71) sense observar diferències en el temps fins el deteriorament en altres símptomes del càncer de pulmó entre atezolizumab i docetaxel. Tanmateix, aquests resultats han de ser interpretats amb precaució a causa del disseny obert de l'estudi.
- Del perfil de seguretat d'atezolizumab destaquen com esdeveniments adversos (EA) freqüents: fatiga, pèrdua de gana, tos, nàusees, dispnea, restrenyiment, diarrea i astènia. Els EA relacionats amb la immunitat es consideren un risc clau dels agents immunoteràpics contra la diana PD-1/ PD-L1. Tanmateix, es produeixen amb una incidència molt baixa.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El càncer de pulmó és la principal causa de mortalitat relacionada amb càncer a tot el món. El subtipus histològic més freqüent (85% dels pacients) és el càncer de pulmó no microcític (CPNM). El CPNM es classifica segons la histologia en adenocarcinoma (≈40%), carcinoma de cèl·lules grans (15%) o de cèl·lules escatoses o epidermoide (33% dels casos segons NICE)(1).

La majoria dels pacients amb càncer de pulmó es diagnostiquen després que la malaltia ha progressat a una etapa més avançada. Al moment del diagnòstic, el 10% -15% dels pacients tenen un càncer de pulmó localment avançat (estadi IIIB), i el 40% dels pacients càncer metastàtic (estadi IV). El pronòstic de la malaltia en estadi avançat no ha canviat significativament en els últims 20 anys, amb una taxa de supervivència als 5 anys en general inferior al 10%.

A la pràctica clínica, amb la quimioteràpia els pacients amb CPNM en estadi IIIB tenen una supervivència mitjana aproximadament de 10 mesos, mentre que els pacients amb malaltia en estadi IV tenen una supervivència mitjana aproximadament de 6 mesos. Els resultats són millors, de fins a 30 mesos en pacients amb mutacions específiques, gràcies al tractament amb fàrmacs dirigits a la mutació.

2.2. Tractament de la malaltia

En aproximadament dos terços dels pacients, el CPNM es diagnostica en una etapa avançada. L'estàndard per a la primera línia de tractament del CPNM avançat és la quimioteràpia basada en platí, amb un segon agent quimioteràpic que pot ser docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed o vinorelbina. En casos seleccionats de CPNM no escatós, la quimioteràpia es pot combinar amb bevacizumab. També, després de l'administració dels 4-6 cicles de quimioteràpia, en pacients amb CPNM no escatós que assoleixen un benefici i que no presenten toxicitat inacceptable, es pot contemplar continuar amb un tractament de manteniment amb pemetrexed o bevacizumab fins a progressió o toxicitat. Quan es detecten tumors que presenten mutació del receptor de creixement epidèrmic (EGFR) o translocació de la quinasa del limfoma anaplàstic (ALK), estan disponibles fàrmacs dirigits que han demostrat eficàcia superior a la quimioteràpia de primera línia per la qual cosa es consideren estàndard de tractament per a aquest tipus de malalts.

Malgrat això, la majoria de pacients acaba patint progressió de la malaltia després del tractament de primera línia. El tractament de quimioteràpia de segona línia habitual consisteix en l'administració de monoteràpia amb docetaxel (en monoteràpia o en combinació amb nintedanib en tumors no escatosos), pemetrexed (en tumors no escatosos), o erlotinib.

Tanmateix, actualment es disposa de fàrmacs immunoteràpics dirigits a la proteïna de mort cel·lular programada (PD-1) i al lligand del receptor de mort programada (PD-L1), per al tractament del CPNM metastàtic, els quals han suposat un avenç important, donat el seu impacte en la supervivència global dels pacients, tant en primera línia (pembrolizumab) com en segona línia de tractament (nivolumab, pembrolizumab i atezolizumab).

A l'annex 2 es poden consultar amb més detall les característiques comparatives dels diferents tractaments disponibles en la indicació avaluada.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'atezolizumab(1)(2)

Atezolizumab (Tecentriq®)	
Laboratori	Roche
Presentacions	Vial 1200 mg/20ml
Excipients de declaració obligatòria	Sacarosa
Codi ATC	ATC encara no assignat. L01XC Agents antineoplàstics, anticossos monoclonals
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització/finançament de la indicació	Abril 2018
Condicions de dispensació	Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica (2) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Atezolizumab és un anticòs monoclonal humanitzat de l'immunoglobulina G1 (IgG1) Fc modificat mitjançant enginyeria genètica, dirigit al lligand del receptor de mort programada 1 (anti PD-L1), produït en cèl·lules d'ovari d'hàmsster xinès per tecnologia d'ADN recombinant.

El lligand 1 del receptor de mort cel·lular programada denominat PD-L1 pot expressar-se en les cèl·lules tumorals i / o cèl·lules immunes infiltrants de tumor, i pot contribuir a la inhibició de la resposta immune antitumoral en el microambient tumoral. La unió de PD-L1 als receptors PD-1 i B7.1 que es troben en les cèl·lules T i les cèl·lules presentadores d'antígens, suprimeix l'activitat citotòxica de les cèl·lules T, la proliferació de cèl·lules T i la producció de citoquines.

Atezolizumab no bloqueja la interacció de PD1 amb l'altre lligand del receptor (PD-L2) permetent que persisteixin els senyals inhibitoris mediat per aquesta unió (PD-L2 / PD-1).

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (21.09.2017):

- Atezolizumab en monoteràpia està indicat per al tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític (CPNM) localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia. Els pacients amb mutacions activadores d'EGFR o mutacions tumorals positives d'ALK han d'haver estat tractats també amb teràpia dirigida abans de ser tractats amb atezolizumab.
- Atezolizumab en monoteràpia està indicat per al tractament de pacients adults amb carcinoma urotelial (CU) localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia que contingui platí o que no són considerats aptes per al tractament amb cisplatí.

FDA

- 18.05.2016 tractament de pacients amb CU localment avançat o metastàtic:
 - després de progressió durant o després de la quimioteràpia basada en platins, o per a aquells pacients amb recaiguda de la malaltia en els 12 mesos posteriors a haver rebut tractament neoadjuvant o adjuvant amb quimioteràpia basada en platí.
 - O que no son candidats a cisplatí

- 17.04.2017 tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia i a teràpies dirigides específiques, si tenen la mutació d'EGFR o translocació d'ALK.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada d'atezolizumab és de 1.200 mg administrats per via intravenosa cada tres setmanes. No es recomana la reducció de dosi d'atezolizumab.

Es recomana que els pacients siguin tractats amb atezolizumab fins a la pèrdua del benefici clínic o aparició de toxicitat no manejable.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials.

Pacients d'edat avançada	Segons l'anàlisi farmacocinètica poblacional, no cal un ajustament de dosi d'atezolizumab en pacients ≥ 65 anys d'edat
Pediatria	No s'ha establert encara la seguretat i eficàcia d'atezolizumab en nens i adolescents menors de 18 anys. L'EMA ha concedit al titular un ajornament per presentar els resultats dels assaigs realitzats amb atezolizumab en un o més grups de població pediàtrica en el tractament de les neoplàsies malignes (excepte els tumors del sistema nerviós central, neoplàsies del teixit hematopoètic i limfoide).
Insuficiència renal (IR)	No és necessari l'ajustament de la dosi en pacients amb IR lleu o moderada. No s'ha estudiat en pacients amb IR moderada o greu
Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari l'ajustament de la dosi en pacients amb IH lleu o moderada. No s'ha estudiat en pacients amb IH moderada o greu.
Embaràs i lactància	No es disposa de dades. No administrar.

Es recomana consultar la fitxa tècnica (2) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Característiques farmacocinètiques

Distribució	Model de cinètica bi-compartimental. Estat d'equilibri estacionari a les 6-9 setmanes.
Metabolisme- Eliminació	Atezolizumab suposadament -com altres proteïnes- s'elimina per endocitosis mitjançada per receptors i / o endocitosi no específica seguida de catabolisme. No s'espera eliminació renal donat el gran pes molecular dels anticossos monoclonals. No s'han realitzat estudis clàssics sobre el metabolisme o l'eliminació. La semivida d'eliminació terminal és de 27 dies.
Altres	El pes corporal, el sexe, la presència d'anticossos anti-atezolizumab, els nivells d'albumina, la càrrega tumoral, són factors que afecten de manera estadísticament significativa però no clínicament rellevant en la farmacocinètica del fàrmac.

4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'atezolizumab per al tractament del CPNM localment avançat o metastàtic prové de dos estudis pivot. Addicionalment es disposa de les dades dels estudis de suport que completen el desenvolupament clínic del fàrmac.

Estudis pivot:

- Estudi OAK (fase III) (GO28915, NCT02008227)(3)
- Estudi POPLAR (fase II) (GO28753, NCT01903993)(4)

Estudis de suport:

- Estudis BIRCH (GO28754, NCT02031458), FIR (GO28625, NCT01846416) i PCD4989g (NCT01375842).

Inicialment l'estudi BIRCH es considerava estudi pivot, però en disposar dels resultats de l'estudi de fase III va quedar desplaçat per les dades del estudi OAK. Els estudis de suport BIRCH i FIR eren estudis d'un sol braç amb la taxa de resposta com a variable principal i van incloure pacients seleccionats amb expressió de PD-L1 en diverses línies (1L, 2L, 3L o posterior).

A l'informe es descriuen només els resultats dels estudis pivot en ser els únics estudis controlats amb dos braços de tractament.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi/dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Taula 4. Característiques dels estudis OAK i POPLAR

	Estudi OAK	Estudi POPLAR
Disseny	Fase III	Fase II
	Obert, multicèntric, internacional, aleatoritzat (1:1), de superioritat	
Nombre de pacients	1.225	287
Criteris d'estratificació	-Expressió de PD-L1 en cèl·lules immunes infiltrants del tumor (IC) per immunohistoquímica (IHC) (test IHC VENTANA (SP142)) (quatre categories d'expressió: IC0, IC1, IC2 i IC3). Els subgrups d'expressió de PD-L1 es van modificar posteriorment per incloure l'expressió PD-L1 també en cèl·lules tumorals (TC), a més de les IC, també amb quatre nivells d'expressió TC (TC0, TC1, TC2, TC3). Definicions de les categories d'expressió: TC1/2/3 o IC1/2/3 = expressió de PD-L1 en $\geq 1\%$ de TC o IC; TC2/3 o IC2/3 = expressió de PD-L1 en $>5\%$ d'aquestes cèl·lules; TC3 o IC3 = expressió de PD-L1 en $\geq 50\%$ en TC o en $\geq 10\%$ d'IC; TC2 o IC2 ($\geq 5\%$ - $<50\%$ en TC o $\geq 5\%$ - $<10\%$ d'IC) TC1 o IC1 ($\geq 1\%$ - $<5\%$ en TC o IC) TC0 o IC0 = expressió de PD-L1 en $<1\%$ de TC o d'IC -Nombre d'esquemes de quimioteràpia prèvia (1 o 2) -Histologia (no escatosa, escatosa)	
Criteris d'inclusió	-Adults ≥ 18 anys -CPNM estadi IIIB recurrent o IV -Histologia escatosa o no escatosa definida patològicament -Progressió de la malaltia durant o després d'un o dos esquemes de quimioteràpia (inclouent quimioteràpia basada en platí) per a la malaltia avançada (2a/3a línia) -Malaltia mesurable per l'investigador segons criteris RECIST. -EGFR+ i progressió o intolerància al tractament amb un inhibidor de tirosinquinasa (ITK) anti-EGFR. -Presència de l'oncogen de fusió ALK i progressió o intolerància al tractament amb un inhibidor d'ALK -ECOG ≤ 1 -Provisió d'una mostra de tumor per a la determinació de l'expressió de PD-L1 per un laboratori central -Esperança de vida de ≥ 12 setmanes	
Criteris d'exclusió	-Tractament previ amb agents agonistes de CD137, fàrmacs per al bloqueig del control immune o antiPD1, antiPD-L1, anticossos terapèutics. -Antecedents de malaltia autoimmune, antecedent d'al·lèrgies greus, anafilaxi i altres reaccions d'hipersensibilitat a anticossos quimèrics i humanitzats, o a proteïnes de fusió. -Metàstasis actives del sistema nerviós central (SNC) i/o meningitis carcinomatosa.	

Grup intervenció	Atezolizumab 1200 mg/ 3 setmanes. Si era possible, els pacients havien de rebre la primera dosi de tractament de l'estudi el dia de l'assignació a l'atzar. En cas contrari, la primera dosi s'havia d'administrar no més tard de 3 dies hàbils després de l'aleatorització. El tractament es va administrar mentre es mantingués el benefici clínic per al pacient, sense toxicitat inacceptable.	
Grup control	Docetaxel 75 mg/m ² c/3 setmanes (fins a progressió o toxicitat inacceptable) No es va permetre el creuament (<i>crossover</i>)	
Variable principal i tipus d'anàlisi	Supervivència global (SG) tant en la població per intenció de tractar com en la població PD-L1 ≥1% en TC o IC. Les avaluacions del tumor es van realitzar cada 6 setmanes durant les 36 primeres setmanes, i cada 9 setmanes després.	
Càlcul de mida mostral	L'estudi OAK inicialment va preveure la inclusió de 850 pacients. D'acord als resultats de l'anàlisi intermèdia de l'estudi POPLAR, la mida de la mostra es va incrementar a aproximadament 1100 pacients (fins a un màxim de 1300) per assegurar almenys 220 pacients amb PD-L1 TC3 o IC3, assumint una prevalença del 20% del subgrup TC3 o IC3. Finalment es van aleatoritzar 1225 pacients, xifra que permetia assolir una potència suficient per l'avaluació de l'SG en la població per ITT. Abans d'obrir el cec, es va modificar l'anàlisi de l'SG, que es duria a terme en la Població principal (PP), que serien els primers 850 pacients aleatoritzats de la població per ITT en el "moment de l'anàlisi primària". L'anàlisi secundària de l'SG dels 1225 pacients de la població per ITT (població secundària) es realitzarà posteriorment, per controlar la taxa d'error de tipus I en l'avaluació de l'SG a les poblacions primària i secundària.	L'estudi POPLAR va ser dissenyat per incloure 285 pacients en total i 55 pacients amb PD-L1 IC2 o IC3. En el cas que la prevalença de PD-L1 IC2 o IC3 fos inferior al 18%, es podrien incloure fins a un màxim de 300 pacients en total. Es van preveure tres anàlisis intermèdies d'SG. Es va realitzar l'anàlisi definitiva de SG després de 173 defuncions en la població per ITT, assumint una HR de 0,65. Es va estimar una HR de 0,35 per a TC3 o IC3, HR de 0,5 per a TC2/3 o IC2/3, i HR 0,6 per a TC1/2/3 o IC1/2/3. La potència i els IC del 95% per l'SG i SLP en el subconjunt IC2 o IC3 del PD-L1 i en la població per ITT es van basar en els supòsits següents: distribució exponencial del temps fins a l'esdeveniment, una mediana d'SLP en el braç de control de 3 mesos, i d'SG de 8 mesos. Es van seguir els pacients fins que es van produir aproximadament 180 morts de pacients a la població de ITT.

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs

Variables principals	Comentaris
Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.
Variable secundàries	Comentaris
Supervivència lliure de progressió (SLP)	Temps des de l'aleatorització fins a la documentació radiològica de progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa, segons l'investigador.
Taxa de resposta objectiva (TRO)	Proporció de pacients amb respostes completes (RC) o respostes parcials (RP) avaluades per criteris RECIST v1.1, segons l'investigador.
Durada de la resposta	Temps des de la primera evidència de la resposta fins a la progressió de la malaltia o la mort, segons l'investigador..
Seguretat	Els esdeveniments adversos es van registrar segons la classificació del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versió 4.0
Variable exploratòria: canvis en la qualitat de vida relacionats amb el nivell de salut basal, mitjançant els qüestionaris EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-L13 (qüestionari de qualitat de vida per al càncer de pulmó) i eEQ-5D VAS.	

Característiques dels pacients inclosos

Estudi OAK:

Les característiques demogràfiques i basals de la malaltia en la població de l'anàlisi primària van estar ben equilibrades entre els diferents braços de tractament. La mediana d'edat va ser de 64 anys (33 a 85), i el 61% dels pacients eren homes. La majoria dels pacients eren caucàsics (70%). El 94% dels pacients presentaven malaltia metastàtica. Aproximadament tres quartes parts dels pacients tenien histologia no escatosa (74%), el 10% presentaven mutació EGFR coneguda, aproximadament <1% presentaven el

reordenament d'EML4-ALK, el 10% tenien metàstasi al SNC a l'inici, i la majoria dels pacients eren fumadors o exfumadors (82%). L'estat funcional ECOG va ser de 0 (37%) o 1 (63%). El 88% dels pacients havien rebut almenys un esquema quimioteràpic previ per a la malaltia metastàtica, essent carboplatí, pemetrexed i cisplatí els més habituals. Per a la quarta part dels pacients inclosos el tractament d'estudi era almenys una tercera línia de tractament. La majoria dels pacients van ser IC0 (51,5% de docetaxel vs 49,4% de atezolizumab) o IC1 (33,4% vs. 37,2%). Els nivells de TC també estaven ben equilibrats entre els braços de tractament en tots els nivells d'expressió, essent la majoria de pacients TC0 (69,6% vs. 69,2%).

Estudi POPLAR:

Les característiques basals estaven ben equilibrades entre els grups, excepte un 11% més de dones en el grup de docetaxel (35% en el grup de atezolizumab vs 47% en el grup docetaxel1). De 287 pacients inclosos, 97 (34%) tenien histologia escatosa, i 190 (66%) no escatosa. 189 (66%) pacients havien rebut una línia prèvia de quimioteràpia, i 98 (34%) dues línies anteriors de quimioteràpia. El 68% tenien ECOG PS d'1 i el 81% eren fumadors (actuals o prèviament). Dels pacients analitzats, les mutacions de EGFR es van documentar en 18 pacients entre ambdós grups (10% pacients), KRAS en 27 pacients (33-43% pacients del grup d'atezolizumab i control respectivament) i translocacions EML4-ALK només en 3 pacients del grup control (5%).

Taula 6. Resultats d'eficàcia:

Variable d'eficàcia	OAK (tall de dades 07/07/2016)		POPLAR (tall de dades 08/05/2015, actualitzades 12/2015(2))	
	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)	Atezolizumab (n = 143)	Docetaxel (n = 144)
SG				
Nombre de morts (%)	271 (64%)	298 (70%)	78 (54.2%)	95 (66.4%)
Mediana d'SG (mesos) IC 95%	13,8 (11,8;15,7)	9,6 (8,6; 11,2)	12.6 (9.7, 16.4)	9.7 (8.6, 12.0)
HR (IC 95%) ; valor-p	0,73 (0,62; 0,87) p: 0,0003		HR actualitzat = 0,69; (IC 95% = 0,52-0,92)	
%SG als 6 mesos	74.9%	68.7%	75.4%	69.1%
%SG als 12 mesos (%)***	55%	41%	51.6%	41.8%
%SG als 18 mesos (%)***	40%	27%	-	-
Variables secundàries avaluades per l'investigador (RECIST v1.1)				
SLP				
Nombre d'esdeveniments (%)	380 (89%)	375 (88%)	124 (86.1%)	121 (84.6%)
Mediana d'SLP (mesos) IC 95%	2,8 (2,6; 3,0)	4,0 (3,3; 4,2)	2.7 (2.0, 4.1)	3.0 (2.8, 4.1)
HR (IC 95%)	0,95 (0,82; 1,10)		0,94 (0,72, 1,23)	
% SLP 6 mesos	30.4%	29%	33%	30.1%
% SLP 12 mesos	18.2%	10.7%	16.4%	11.9%
TRO				
Nombre de pacients en resposta (% (IC 95%))	58 (13.6% (10,5; 17,3))	57 (13,4% (10,3; 17,0))	21 (14.6% (9.26, 21.42))	21 (14.7 % (9.33, 21.57))
RC	6 (1.4%)	0.2 (1%)		
RP	52 (12.2%)	56 (13.2%)		
ME	150 (35.3%)	177 (41.6%)		
PD	117 (27.5%)	187 (44%)		
NE	74 (17.4%)	30 (7.1%)		
DR	n = 58	n = 57	n=21	n=21
Mediana DR en mesos (IC 95%)	16,3 (10,0; NE) HR=0.34 (0.21, 0.55)	6,2 (4,9; 7,6)	14.3 (11.6, NE) HR 0.41(0.18, 0.96) actualitzat 12/2015= 18.6 vs 7.2 mesos	7.2 (5.6, 12.5)

Anàlisi de subgrups				
SG segons histologia				
Mediana d'SG (mesos) IC 95% histologia no escatosa	15,6 (n=313)	11,2 (n=315)	14,8 (n=95)	10,9 mesos (n=95)
	HR 0,73 (0,60- 0,89)		HR = 0,69 (0,49-0,98)	
Mediana d'SG (mesos) IC 95% histologia escatosa	8,9 (n=112)	7,7 (n=110)	10,1 (n=49)	8,6
	HR 0,73 (0,54- 0,98)		HR = 0,66 (0,41-1,05)	
SG segons expressió PD-L1[‡]				
TC3 o IC3 (16%)	20,5 (17,5-NE)	8,9 (5,6-11,6)	12,6	9,7
	HR 0,41 (0,27-0,64) p<0,0001		HR 0,69 (0,52-0,92)	
TC2/3 o IC 2/3 (31%)	16,3 (13,3-20,1)	10,8 (8,8-12,7)	15,1	11,1
	HR 0,67 (0,49-0,9) p=0,008		HR 0,45 (0,22-0,95)	
TC 1/2/3 o IC 1/2/3 (54%)	15,7 (12,6-18)	10,3 (8,8-12)	15,1	9,2
	HR 0,74 (0,58-0,93) p=0,0102		HR 0,59 (0,41-0,83)	
TC0 i IC0 (45%)	12,6 (9,6-15,2)	8,9 (7,7-11,5)	9,7	9,7
	HR 0,75 (0,59-0,96) p=0,02		HR 0,88 (0,55-1,42)	
Mediana d'SG (mesos) IC 95% mutacions d'EGFR	10,5	16,2	16,4	10
	HR 1,24 (0,71-2,18)		HR 1,08 (0,31-3,77)	
Mediana SG (mesos) IC 95% si metàstasis cerebrals a l'inici	20,1	11,9		
	HR 0,54, (0,31; 0,94)			

IC = interval de confiança; DR = durada de la resposta; N/A= no aplicable; N/E = no estimable; TRO = taxa de resposta objectiva; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; RECIST = Criteris d'Avaluació de Resposta en Tumors Sòlids v1.1.

* La població de l'anàlisi primari consisteix en els primers 850 pacients aleatoritzats

‡Estratificat per l'expressió de PD-L1 en cèl·lules immunes infiltrants de tumor, el nombre de règims de quimioteràpia previs, i la histologia.

*** Basat en les estimacions de Kaplan-Meier

Figura 1. Corba d'SG estudi OAK (població ITT, data tall 7/2016)

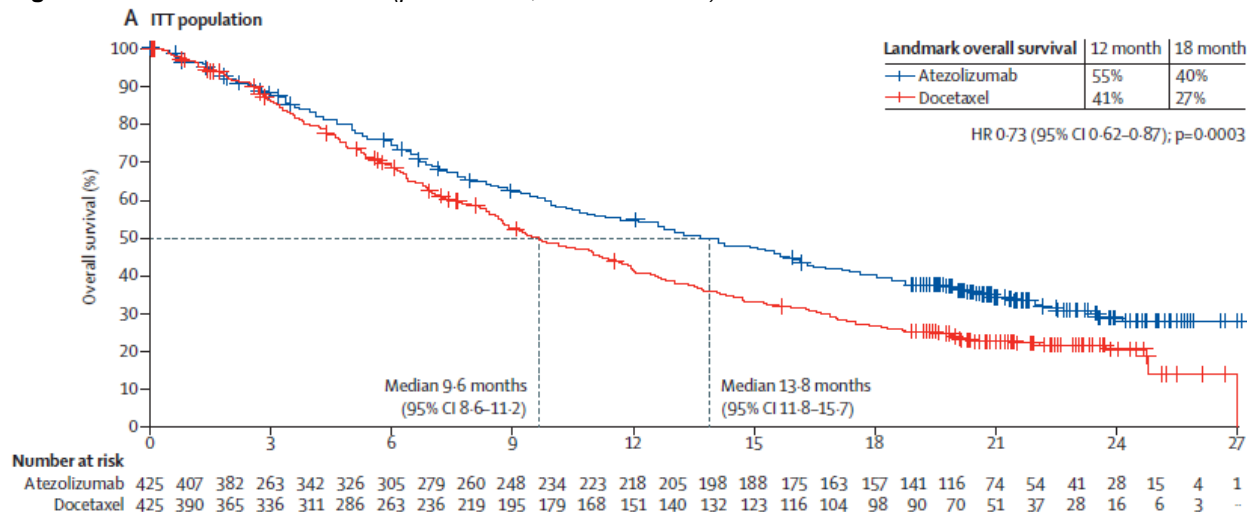


Figura 2. Corba d'SG estudi POPLAR (població ITT, tall 05/2015, no disponible corba amb tall del 12/2015)

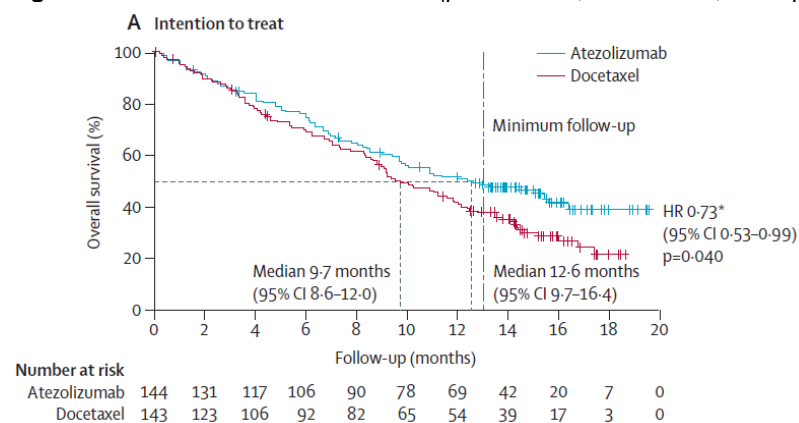
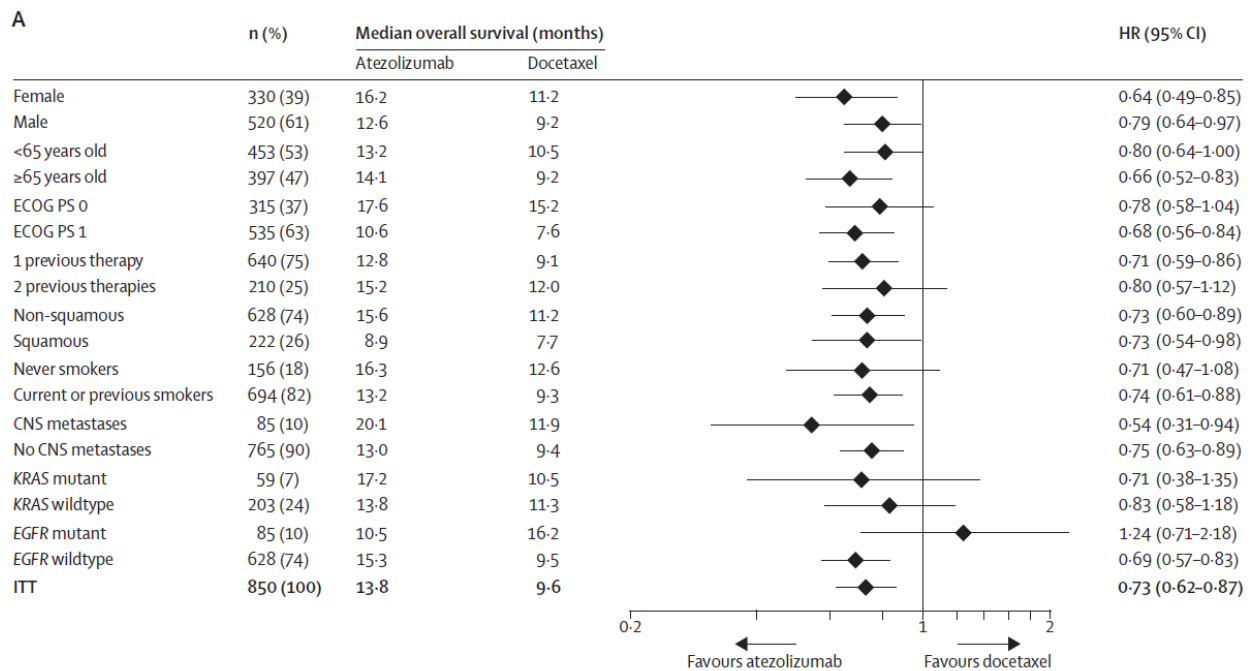


Figura 3. Anàlisi de l'SG segons subgrups estudi OAK



Resultats qualitat de vida (estudi OAK):

Es va avaluar segons l'escala EORTC QLQ-LC13 - Temps de deteriorament (TTD) dels símptomes del càncer de pulmó.

Es va observar un major temps fins al deteriorament del dolor al tòrax amb atezolizumab en comparació amb el docetaxel (HR de 0,71; IC del 95%: 0,49-1,05; no es va arribar a la mediana en cap dels braços). El temps de deteriorament en altres símptomes del càncer de pulmó (tos, dispnea i dolor de braç/espatlla), va ser similar entre atezolizumab i docetaxel. Aquests resultats s'han d'interpretar amb precaució donat el disseny obert de l'estudi.

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer (5)

Es van identificar 4 assaigs clínics de fase III després de la revisió sistemàtica de bases de dades (n= 2.737) i publicacions de congressos. Es va utilitzar un model d'efectes aleatoris per determinar la HR combinada per a l'SG, l'SLP i la durada de la resposta. L'ús d'agents anti-PD-1/anti-PD-L1 (atezolizumab, nivolumab i pembrolizumab) es va associar amb una SG millor en comparació amb el docetaxel (HR: 0,69; IC del 95%: 0,63 a 0,75; p <0,00001). De la mateixa manera, l'SLP i la durada de la resposta van ser significativament més llargues en pacients que van rebre immunoteràpia envers quimioteràpia (HR: 0,85; IC95%: 0,75 a 0,96; p = 0,007 i HR: 0,32; IC95%: 0,24 a 0,43; p <0,00001, respectivament). La taxa de resposta global també va ser superior als pacients que van rebre un tractament anti-PD-1 / anti-PD-L1 en comparació amb docetaxel (OR: 1,77; IC del 95%: 1,26 a 2,50; p=0,001). Pel que fa als efectes secundaris relacionats amb el tractament de grau 3 o superior, els pacients que van rebre immunoteràpia van experimentar menys esdeveniments que els pacients assignats a docetaxel (OR: 0,19; IC del 95%: 0,12 a 0,30; p <0,00001).

Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis.(6)

Aquesta revisió sistemàtica i metanàlisi va incloure els assaigs clínics aleatoritzats que comparaven nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab amb docetaxel publicats en anglès entre l'1 de gener de 1996 i el 30 de gener de 2017. Es van extreure relacions de risc (HR) i IC del 95% per a la població general i els subgrups. En total, es van incloure 5 assaigs amb 3025 pacients amb CPNM avançat. Els pacients van rebre un agent immunoteràpic (nivolumab, 427 [14,1%], pembrolizumab, 691 [22.8%] o atezolizumab, 569 [18.8%] o docetaxel (1338 [44.2%]). La immunoteràpia es van associar amb una SG prolongada, en comparació amb docetaxel (HR, 0,69; IC del 95%: 0,63-0,75; P <0,001). Es va perllongar l'SG en el subgrup EGFR no mutat (HR, 0,67; IC del 95%: 0,60-0,75; P <0,001), però no en el subgrup d'EGFR mutats (HR, 1,11; IC del 95%: 0,80-1,53; P =0,54), i també en el subgrup de KRAS mutat (HR, 0,65; IC del 95%: 0,44-0,97; P = 0,03), però no en el subconjunt de tipus KRAS no mutat (HR, 0,86; IC del 95%: 0,67-1,11; P = 0,24). Els beneficis de tractament relatius van ser similars segons l'estat del tabaquisme (mai fumadors [HR, 0,79] envers fumadors habituals [HR, 0,69], P = 0,40), ECOG (0 [HR, 0,69] vs 1 [HR, 0,68], p = 0,85), edat (<65 anys [HR, 0,71] vs ≥65 anys [HR, 0,69], P = 0,74), histologia (escatós [HR, 0,67] vs no escatós [HR 0,70], P =0,71), o sexe (masculí [HR, 0,69] vs femení [HR, 0,70], P = 0,82).

Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer - A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants (7)

Metanàlisi en xarxa de 5 assaigs amb 3024 pacients, dels resultats de supervivència en la població no seleccionada per PD-L1 i per nivells d'expressió de PD-L1 <1%, ≥ 1%, ≥ 5%, ≥10%, i ≥50%. Es van fer comparacions indirectes.

En general, els agents immunoteràpics van millorar la supervivència en comparació amb el docetaxel. Els subgrups PD-L1 suggerien una relació de dosi-resposta positiva entre l'expressió de PD-L1 i els beneficis de supervivència i poca evidència de diferències de supervivència entre nivolumab, pembrolizumab i atezolizumab.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La base de dades de seguretat global d'atezolizumab inclou un total de 2160 pacients, incloent 1636 (75,7%) pacients amb CPNM i 524 (24,3%) pacients amb carcinoma urotelial.

La població de seguretat de pulmó va incloure els pacients avaluable amb CPNM tractats amb atezolizumab dels estudis OAK, BIRCH, POPLAR, FIR, i la cohort de CPNM de l'estudi de suport PCD4989g (en pacients amb tumors sòlids localment avançats o metastàtics (incloent carcinoma urotelial i CPNM) i hematològics tumors malignes (N=1.636)). Es va analitzar també la subpoblació de tots els pacients amb CPNM tractats com a segona línia o posterior amb atezolizumab dels respectius estudis.

A la dosi fixa de 1200 mg, la durada mediana de l'exposició a la medicació era de 3,5 mesos en la població de Tots els Pacients (0,0 a 26,3 mesos) i 3,6 mesos a la població de CPNM. En total, el 54,7% dels pacients havien rebut més de 3 mesos de tractament amb atezolizumab, el 37,0% havia rebut més de 6 mesos de tractament i el 21,4% havia rebut més de 12 mesos de tractament. La mediana de cicles de tractament rebuts va ser de 6 (1 - 38).

A l'OAK, per a tots els pacients tractats, la mediana de durada del tractament va ser de 2,1 mesos per al braç de docetaxel i 3,4 mesos per al braç de atezolizumab.

Globalment, en els estudis en CPNM, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) va ser de 84.5% en el grup d'atezolizumab. Els EA més freqüents van ser fatiga (31.4%),

pèrdua de gana (24.7%), tos (24.8%), nàusees (21.5%), dispnea (23.3%), restrenyiment (17.5%), diarrea (17.5%) i astènia (14.5%). Els EA de grau 3-4 presents en > 2% dels pacients en la població de seguretat amb tots els pacients de càncer de pulmó van ser dispnea (4%), anèmia (2.4%), fatiga (2.7%), hiponatrèmia (2.6%) i toxicitat pulmonar (3.6%).

Taula 7. Dades de seguretat provinents dels estudis clínics OAK i POPLAR:

	OAK		POPLAR	
	Atezolizumab (n=609)	Docetaxel (n=578)	Atezolizumab (n=142)	Docetaxel (n= 135)
Mediana durada de tractament, mesos	3,4	2,4	3,7	2,1
Pacients en tractament ≥ 12 mesos	20,5%	2,4%	21.1%	3.7%
EA tots els graus, qualsevol causa	94,1%	96,0%	95.8%	96,3%
Relacionats amb el tractament	64,0%	86,0%	67%	88%
EA graus 3-4, qualsevol causa	37,3%	53,6%	40%	53%
Relacionats amb el tractament	14,8%	42,7%	11%	39%
EA grau 5, qualsevol causa	1,6%	2,4%	4%	4%
Relacionats amb el tractament	0,0%	0,2%	1%	2%
EA amb retirada del tractament	7,6%	18,7%	1%	18%
EA amb modificació o interrupció de la dosi (qualsevol causa)	25,0%	36,3%	1%	24%

Taula 8. Esdeveniments adversos més freqüents (>10%) als estudis OAK i POPLAR

n (%)	OAK		POPLAR	
	Atezolizumab (n=609)	Docetaxel (n=578)	Atezolizumab (n=142)	Docetaxel (n= 135)
Fatiga	87 (14,3)	177 (30,6)	55 (38.7)	54 (40)
Nàusea	53 (8,7)	112 (19,4)	31 (21.8%)	45 (33.3%)
Reducció de la gana	52 (8,5)	116 (20,1)	49 (34.5)	28 (20.7)
Diarrea	47 (7,7)	109 (18,9)	24 (16.9)	38 (28.1)
Astènia	51 (8,4)	96 (16,6)	14 (9.9)	22 (16.3)
Vòmits	23 (3,8)	50 (8,7)	18 (12.7)	18 (13.3)
Anèmia	24 (3,9)	114 (19,7)	23 (16.2)	26 (19.3)
Estrenyiment	28 (4,6)	46 (8,0)	29 (20.4)	32 (23.7)
Miàlgia	21 (3,4)	81 (14,0)	8 (5.6)	18 (13.3)
Estomatitis	13 (2,1)	59 (10,2)	ND	ND
Neutropènia	7 (1,1)	85 (14,7)	2 (1.4)	17 (12.6)
Alopècia	3 (0,5)	198 (34,3)	3 (2.1)	52 (38.5)
Neuropatia perifèrica	6 (1,0)	58 (10,0)	2 (1.4)	16 (11.9)
Rash	59 (9,7)	49 (8,5)	16 (11.9)	15 (10.6)
Insomni	ND	ND	19 (13.4)	11 (8.1)
Mal d'esquena	ND	ND	16 (11.3)	11 (8.1)
Neutropènia febril	0	61 (10,6)	ND	ND

ND= no disponible

Esdeveniments adversos greus

La proporció de pacients que van experimentar com a mínim un EA greu de qualsevol grau amb atezolizumab en la població de tots els pacients va ser del 38,5%, essent del 36,6% concretament a la població de pacients amb càncer de pulmó. Els EA greus més freqüents van ser infeccions (10,2%) (>1% de pacients pneumònia i infeccions del tracte urinari); trastorns respiratoris, toràcics i del mediastí (9,8%) (més freqüentment dispnea, pneumonitis, embolisme pulmonar i vessament pleural); trastorns generals i reaccions en el punt d'administració (6,1%) (més freqüentment pirèxia); trastorns gastrointestinals (6,0%). En el període post-comercialització s'ha notificat casos de miocarditis poc freqüents però molt greus. (8)

Altres esdeveniments adversos d'especial interès (EAEI)

En global, el 30,0% de la població de tots els pacients va informar com a mínim un EAEI. Els EAEI més freqüents (> 2% dels pacients) van ser: trastorns cutanis i de teixit subcutani (16,0%), més freqüentment erupció (10,6%) i erupció maculo-papular (2,3%); augment d'AST (5,3%) i ALT (4,9%); trastorns endocrins (4,8%, hipotiroidisme (3,9%)); trastorns del sistema nerviós (3,8%, neuropatia perifèrica (3,2%)); trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics (2,7%, pneumonitis (2,5%)).

La majoria dels pacients van experimentar una intensitat màxima d' EAEI de grau 1 o de grau 2 (81,0%, 525/648). En global, 79 pacients (3,7%) van experimentar un EAEI reportat com a greu, essent el més freqüent la pneumonitis (1,3%, dels quals amb CPNM).

Pel que fa a la seguretat, els EAEIs relacionats amb la immunitat es consideren un risc clau de la classe d'inhibidors de control immune dirigits al PD-1 / PD-L1 o a la via de senyalització de l'antigen del limfòcit T citotòxic. Tanmateix, es produeixen amb una incidència molt baixa. A la comparació directa de la seguretat en els estudis POPLAR i OAK atezolizumab és similar a docetaxel en aquest aspecte. Quant als EA relacionats amb la immunitat, els més freqüents van ser pneumonitis, hepatitis i colitis. Sis pacients (1%) van desenvolupar pneumonitis de qualsevol grau (4 d'ells, de grau 3); 2 pacients (0,3%) van presentar hepatitis de grau 3, i 2 pacients (0,3%) colitis de grau 2.

Tanmateix, a causa de la limitada quantitat de pacients inclosos en els cinc estudis de registre d'atezolizumab, no és possible extreure conclusions sòlides sobre la freqüència exacta dels EA immunes.

Es disposa d'una metanàlisi publicada en relació al perfil de seguretat dels inhibidors de PD-L1 i PD-1(9), que conclou una major incidència de pneumonitis amb l'ús d'inhibidors de la PD-1 en comparació amb els inhibidors de la PD-L1. La taxa de pneumonitis va ser més alta en els pacients prèviament no tractats. Es van identificar 19 assaigs (12 amb inhibidors de PD-1 [n = 3.232] i 7 amb inhibidors de PD-L1 [n = 1,806]). Els inhibidors de PD-1 presentaven una major incidència estadísticament significativa de pneumonitis de qualsevol grau en comparació amb inhibidors de la PD-L1 (3,6%; IC 95%; 2,4% -4,9% vs 1,3%; IC95%, 0,8% -1,9%, respectivament ; P = 0.001). Els inhibidors de PD-1 també es van associar amb una major incidència de pneumonitis de grau 3 o 4 (1,1%; IC 95%, 0,6% -1,7% vs 0,4%; IC 95%, 0% -0,8%; P = 0,02). Els pacients prèviament no tractats van presentar una major incidència de pneumonitis de grau 1 a 4 en comparació amb els pacients tractats prèviament (4,3%; IC95%, 2,4% -6,3% vs 2,8%; IC95%, 1,7% - 4%; P = 0,03).

Morts

En tota la població de seguretat es van atribuir 80 defuncions a EA; els EA de grau 5 produïts en els 30 dies després de l'última dosi de tractament de l'estudi o abans de l'inici del tractament subsegüent es van informar en un 2,4% (52/2160) de tots els pacients, 44 pacients dels quals (2,7%) corresponien a la població de CPNM.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (2) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat a atezolizumab o a qualsevol dels excipients

Precaucions:

- Reaccions immunomediades: La majoria van ser reversibles en interrompre l'administració d'atezolizumab i iniciar l'administració de corticosteroides i/o tractaments de suport. Poden afectar més d'un sistema orgànic i ocórrer després de l'última dosi d'atezolizumab.

- Els pacients amb ECOG 2, antecedents de malaltia autoimmune, antecedents de pneumonitis, metàstasis cerebrals actives, VIH, infeccions per hepatitis B o hepatitis C, van ser excloses dels assaigs clínics en càncer de pulmó. No hi ha dades d'eficàcia i seguretat en aquests pacients.

Interaccions:

- No s'han realitzat estudis farmacocinètics formals d'interaccions medicamentoses amb atezolizumab. Com atezolizumab s'elimina de la circulació per catabolisme, no s'esperen interaccions metabòliques medicamentoses.
- S'ha d'evitar l'ús de corticosteroides sistèmics o d'immunosupressors abans de començar el tractament amb atezolizumab, per la seva possible interferència amb l'activitat farmacodinàmica i l'eficàcia de atezolizumab. No obstant, es poden utilitzar corticosteroides sistèmics o altres immunosupressors per tractar les reaccions adverses immunorrelacionades, després de començar el tractament amb atezolizumab.

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou com a riscos importants i riscos potencials les reaccions i patologies immunomediades.

Es considera que falta informació o que les dades són limitades sobre l'ús en pacients amb antecedents de malaltia autoimmunitària activa, amb infecció viral o bacteriana preexistent, ús concomitant amb altres medicaments immuno-moduladors, potencial d'interacció farmacodinàmica amb immunosupressors sistèmics com els corticosteroides, administració concomitant de vacunes vives atenuades, ús en pacients amb insuficiència òssia greu, ús en pediatria, durant la lactància i l'ús a llarg termini.

Com a part del pla de gestió de riscos d'atezolizumab es troben en marxa diversos estudis que permetran obtenir més informació del fàrmac:

-GO29664: fase I/II sobre l'ús d' atezolizumab en pediatria

-MO39171: seguretat a llarg termini d' atezolizumab en CPNM

-OAK (informe de seguiment de l'estudi pivot de fase III): incidència d'anticossos contra atezolizumab i la potencial relació de la resposta immunògena amb la farmacocinètica, seguretat i eficàcia del fàrmac.

-GO29322: estudi de fase IB per avaluar l'ús d'atezolizumab en combinació amb altres fàrmacs immunològics en melanoma i/o en CPNM.

- TBD: estudi observacional per avaluar l'efectivitat dels materials educatius per facilitar el reconeixement i la intervenció precoç dels riscos immunes importants associats a atezolizumab.

També hi ha dos estudis en curs sobre atezolizumab en carcinoma de bufeta i del tracte urinari que no es descriuen en ser una indicació no objecte d'aquest informe.

7. Validesa interna i aplicabilitat

El disseny dels estudis OAK i POPLAR es considera adequat. Van incloure pacients amb malaltia localment avançada o metastàtica en progressió durant o després d'un esquema que conté platí, independentment de la seva expressió de PD-L1. A més, també es van incloure pacients amb mutació EGFR i oncogen ALK.

Docetaxel es considera un comparador adequat per al tractament de la segona línia, ja que era el tractament considerat estàndard en el CPNM localment avançat o metastàtic en segona línia en el moment del disseny de l'estudi. No obstant, actualment disposem de dos fàrmacs immunoteràpics antiPDL1 aprovats en la mateixa indicació, que haurien estat els comparadors òptims (nivolumab i pembrolizumab) d'aquest estudi.

El disseny obert es considera acceptable donat que l'SG és la variable principal d'ambdós estudis, considerada òptima. Respecte les característiques basals dels pacients inclosos en ambdós estudis estaven ben equilibrades.

A l'estudi OAK, després d'una mediana de seguiment de 21 mesos, es va observar que el tractament amb atezolizumab suposava una prolongació de l'SG en comparació amb docetaxel, de 4,2 mesos (HR estratificada: 0,73 [IC95%: 0,62-0,87]). El benefici es va observar en ambdues histologies (HR 0,73) si bé el benefici quantitatiu en mesos era major en pacients amb histologia no escatosa: 4.4 mesos i 1.2 mesos per a la escatosa.

La millora en SG va ser consistent amb la demostrada en l'anàlisi global per a la majoria dels subgrups de pacients inclosos fins i tot en aquells pacients amb metàstasis cerebrals a l'inici (HR de 0,54). Contràriament, els pacients amb mutacions d'EGFR no van mostrar millora en l'SG amb atezolizumab en comparació amb docetaxel (HR de 1,24). El benefici d'atezolizumab en SG es va observar en tots els subgrups amb expressió de PD-L1 en comparació amb els pacients tractats amb docetaxel.

Pel que fa a la qualitat de vida, atezolizumab va perllongar el temps fins el deteriorament del dolor al tòrax referit pel pacient mesurat per l'escala EORTC QLQ-LC13 en comparació amb docetaxel (HR de 0,71) sense observar diferències en el temps fins el deteriorament en altres símptomes del càncer de pulmó (p.ex. tos, dispnea, i mal de braç / espatlla) entre atezolizumab i docetaxel. Tanmateix, aquests resultats han de ser interpretats amb precaució a causa del disseny obert de l'estudi.

En l'estudi POPLAR, atezolizumab va suposar un benefici de 2.9 mesos d'SG respecte docetaxel (HR 0.73 IC95%(0.53, 0.99); HR (actualitzat)= 0,69). L'anàlisi dels subgrups mostra resultats coherents segons la histologia del tumor i l'expressió de PD-L1. Cal tenir en compte però què, per la seva mida mostral, l'estudi no té prou potència per a demostrar diferències en aquests subgrups. S'observa que l'efecte d'atezolizumab sembla ser independent del sexe, edat i ECOG.

Globalment, d'acord als resultats generals dels estudis OAK i POPLAR, atezolizumab han demostrat una millora estadísticament significativa i clínicament rellevant de l'SG en comparació amb el docetaxel en pacients adults amb CPNM avançats en progressió de la malaltia o després de la quimioteràpia prèvia. L'efecte d'atezolizumab sembla ser independent del nivell d'expressió de PD-L1, la histologia i la quantitat de tractaments previs rebuts.

Els EA més freqüents amb atezolizumab van ser les alteracions gastrointestinals (nàusees, diarrea, restrenyiment, pèrdua de gana), fatiga, tos i dispnea. El seu perfil de seguretat és consistent amb dels altres inhibidors de PD-L1 i PD-1 disponibles.

Segons l'escala ESMO-MCBS versió 1.1(10) que valora la magnitud del benefici clínic que aporta un fàrmac oncològic, atezolizumab obtindria una puntuació de 3 (escala d'1 a 5 essent 5 el major benefici clínic). Respecte els altres agents immunoteràpics aprovats en la mateixa indicació, per a nivolumab (estudi CheckMate 057) s'ha actualitzat la puntuació de 3 a 4 en la nova versió de l'escala, d'acord a l'augment del 10% en l'SG als 2 anys. Per pembrolizumab en la indicació objecte d'aquest informe, la

puntuació és de 3 en tumors amb expressió de PD-L1>1% i de 5 si es consideren els resultats obtinguts en el subgrup de tumors amb expressió de PD-L1>50% (estudi Keynote 010).

8. Àrea econòmica

8.1. Cost incremental

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb atezolizumab davant del cost dels comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 9. Cost d'atezolizumab i dels seus comparadors.

	Atezolizumab	Pembrolizumab	Nivolumab	Docetaxel+/- Nintedanib
Presentació	Vial 1200 mg	Vial 50mg/15ml i 100 mg/4 ml	Vial 40 mg i 100 mg	Docetaxel Vial 20, 80, 160 mg Nintedanib càpsules 100 mg i 150 mg
Preu unitari†	4318.17€	50 mg= 1715,246 € 100 mg= 3430,492€	100mg= 1370,85€ 40 mg=548,3€	Nintedanib 100 mg/120 caps= 19.26€/caps Docetaxel= Vial de 80mg: 182,9€ Vial de 20 mg=45.69€
Posologia*	1200 mg/21d	2 mg/kg (130mg) c/21 d	3 mg/kg (195 mg) c/14 d	Nintedanib 200mg/12h dies 2 a 21 + docetaxel 75mg/m ² (128mg)dia 1 c/21 d
Cost dia/cicle	4318.17€	5145,7€	2741,7€	320€ (docetaxel sol)- 1861€
Cost tractament (mediana de cicles)	21.590€ (5 cicles)	30.874,4€ (6 cicles)	16.450,2€(no escatós, 6 cicles)- 21.933,6€(escatós, 8 cicles)	1280€(docetaxel sol)- 7446€ (Docetaxel+nintedanib) (4 cicles)
Cost tractament anual	73.409€	87.477,5€	71.284,2€	Docetaxel sol: 5440€ Docetaxel+nintedanib: 31.645€
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	+67.969€	+82.038 €	+65.844€	Docetaxel: referència Docetaxel+nintedanib: +26.206 €
Cost incremental segons medianes de tractament (cost referència – cost comparador)‡	+20.310,89€	+29.594€	+15.170€ - +20.654€	Docetaxel: referència Docetaxel+nintedanib: +6.166 €

† Preu en € (PVL notificat + IVA4%) – RD% si escau . * Es consideren 65 kg pes i 1.7 m2 de superfície corporal

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador. Tractament anual es consideren 17 cicles de 21 dies o 26 cicles de 14 dies

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada

Taula 10. Estimació de la població diana.

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: càncer de pulmó localment avançat o metastàtic en progressió a tractament previ amb quimioteràpia.		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any.		
Estimació: Dades epidemiològiques segons Gencat, recerca bibliogràfica i opinió d'experts		
0. Població de referència (nombre d'habitants)(11)		7.500.000
A. Població amb càncer de pulmó (12).	0.06%	4530
B. Població amb CPNM	85%	3852
C. Població diagnosticada en un estadi localment avançat (IIIb) o metastàtic (IV)	70%	2696
D. Població amb CPNM metastàtic candidat a quimioteràpia de 1a línia	80%	2156
E. Població amb CPNM metastàtic candidata a tractament de 1a línia amb pembrolizumab (PDL1≥50%, no EGFR mutat ni ALK traslocat)	15%	323
F. Població amb CPNM localment avançat o metastàtic candidat a quimioteràpia de segona línia (13)(14). Dades estimades	50-60% (de D)	1078-1294
G. POBLACIO DIANA. Població amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic candidat a quimioteràpia de segona línia amb atezolizumab (excloent els pacients prèviament tractats amb antiPD-L1 com a 1a línia) (dades estimades)	(D-E)*0.5 o 0.6	916-1100
Observacions: La població diana anual de candidats al tractament amb immunoteràpia en pacients amb càncer de pulmó no microcític metastàtic, en segona línia de tractament, s'estima que és de 1294 pacients en l'àmbit de Catalunya.		
Cal tenir en compte d'una banda que actualment pembrolizumab disposa d'indicació aprovada com a primera línia del CPNM metastàtic amb expressió de PD-L1>50% sense mutació d'EGFR ni ALK, de manera que els pacients que rebien immunoteràpia en la primera línia (~15%) , ja no seran candidats a rebre-la en línies posteriors (~323).		
D'altra banda, atès que actualment hi ha dos fàrmacs més amb indicació aprovada en el mateix escenari i línia de tractament: nivolumab i pembrolizumab es preveu un repartiment dels pacients en les diferents alternatives de tractament en l'escenari avaluat		

Nombre pacients	Cost incremental anual pacient/tractament	Impacte pressupostari
916-1100	20.310,89€	18.604.775,24€-22.341.979€

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Guies NCCN CPNM versió 1.2018(15):

Recomanen de forma preferent la immunoteràpia com a 2a línia de tractament en pacients amb CPNM avançat i PS 0-2, d'acord a la millora en les taxes de supervivència, durada de resposta que suposen i pel seu perfil de seguretat més favorable que el de la quimioteràpia: nivolumab (categoria 1, si pembrolizumab no s'ha administrat prèviament), o pembrolizumab (limitat a pacients que presentin expressió tumoral PD-L1 \geq 1% tant en histologia escatosa com no escatosa i si no s'ha administrat prèviament; categoria 1), o atezolizumab (categoria 1A). Altres opcions de tractament serien, docetaxel, pemetrexed (adenocarcinoma), gemcitabina o ramucirumab en combinació amb docetaxel o tractaments dirigits en cas d'expressar mutacions específiques.

ASCO guidelines 2017: Systemic Therapy for stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update (13).

Tractament de segona línia

- Per als pacients amb alta expressió de PD-L1 en el tumor, si no han rebut immunoteràpia prèvia, es recomana emprar un sol agent, nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab; si el tumor té poca expressió de PD-L1 o el nivell d'expressió de la PD-L1 és desconegut, s'hauria d'utilitzar nivolumab, atezolizumab o quimioteràpia.
- No es recomana l'ús d'altres inhibidors dirigits contra aquesta diana (*checkpoint*), ni combinacions d'aquests, ni combinacions d'immunoteràpia amb quimioteràpia.
- Per als pacients tractats amb inhibidors immunològics com a primera línia, s'hauria d'oferir quimioteràpia estàndard.
- Per als pacients amb mutació d'EGFR en progressió després del tractament dirigit de primera línia, es recomana osimertinib si el tumor té una mutació T790M; si el tumor no té la mutació T790M, es recomana la quimioteràpia.
- En pacients amb reordenament del gen ROS1 no tractats prèviament amb crizotinib se'ls podrà oferir crizotinib, o si ja l'han rebut prèviament, es pot oferir quimioteràpia.
- No hi ha dades suficients per posicionar-se a favor o en contra de la immunoteràpia en la tercera línia.

ESMO guidelines 2016(16)(17):

Les opcions de tractament que recomanen en segona línia de CPNM estadi IV (PS 0-2) serien, pemetrexed i docetaxel (nivell d'evidència IB), nivolumab (nivell d'evidència IB), pembrolizumab (nivell d'evidència IA), ramucirumab+docetaxel (nivell d'evidència IB), nintedanib+docetaxel (nivell d'evidència IIB) i erlotinib (nivell d'evidència IIC). No fan al·lusió a atezolizumab en haver estat editades al 2016 i actualitzades al juny de 2017.

Avaluacions per altres organismes

Taula 11. Recomanacions d'altres organismes sobre atezolizumab.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	En avaluació, 1a reunió desembre 2017, data de previsió publicació maig 2018 (18) La decisió provisional indica (març 2018): Atezolizumab es recomana com una opció per tractar el càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic en adults que han renut prèviament quimioteràpia (i tractament específic si tenen EGFR- o translocació d'ALK), només si: -s'atura el tractament als 2 anys de tractament ininterromput o abans en cas de progressió de la malaltia i -si la companyia ofereix el descompte acordat per atezolizumab
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	En avaluació, 1a reunió gener 2018, previsió publicació abril 2018 (19)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	En avaluació, 1a reunió gener 2018 previsió publicació maig 2018 (20)

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 12. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.

Nom	Atezolizumab	Pembrolizumab	Nivolumab	Docetaxel +/- Nintedanib
Presentació	Vial de 1200 mg	Vial 50mg i 100 mg	Vial 40 mg i 100 mg	Nintedanib Càpsules toves 100 mg, 150 mg + docetaxel vials de 20,80 i 160 mg
Posologia	1200 mg cada 21 dies	2mg/kg en perfusió cada 21 dies	3 mg/kg cada 14 dies	Nintedanib 200mg/12h dies 2 a 21 + docetaxel 75mg/m ² Cada 21 dies
Indicació aprovada en fitxa tècnica	-CPNM localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia. Els pacients amb mutacions positives d'EGFR o ALK també han d'haver rebut tractament aprovat per a aquestes mutacions abans de rebre atezolizumab.	- CPNM localment avançat o metastàtic en adults els tumors dels quals expressin PD-L1 i que hagin rebut almenys un tractament de quimioteràpia previ. Els pacients amb mutacions positives d'EGFR o ALK també han d'haver rebut tractament aprovat per a aquestes mutacions abans de rebre pembrolizumab	-CPNM localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia	Doce: CPNM metastàtic o localment avançat després de fracàs de quimioteràpia prèvia. Nintedanib:En combinació amb docetaxel per a CPNM localment avançat, metastàtic o localment recurrent amb histologia tumoral d'adenocarcinoma després de la quimioteràpia de primera línia
Via d'administració	Via intravenosa	Via intravenosa	Via intravenosa	Via intravenosa /oral
Efectes adversos (EA)	Fatiga, tos, disminució de la gana, dispnea, nàusees, rash, pruija, restrenyiment, artràlgia i diarrea	Fatiga, tos, disminució de la gana, dispnea, nàusees, rash, pruija, restrenyiment, artràlgia i diarrea	Fatiga, dispnea, dolor músculo-esquelètic, disminució gana, tos, nàusees,restrenyiment	Nintedanib: Diarrea, augment transaminases Docetaxel: Neutropènia, neutropènia febril, reacció d'hipersensibilitat, neuropatia
Altres característiques	Hospital de dia	Hospital de dia	Hospital de dia	Via oral però associat a docetaxel, que s'administra a l'hospital de dia

Taula 13. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació.

Esquema	Variable principal d'eficàcia	SLP /TTP mediana (mesos)	SG mediana (mesos)	ORR (IC95%) %
Docetaxel (n=55) vs millor tractament de suport (n=49)(21)	SG	TTP: 2.8 (2.1-4.2) vs 1.6 (1.4-2.1)	7.5 (5.5-12.8) vs 4.6 (3.7-6.1) p=0.010	5.5 (1.1-15.1) vs NA
Docetaxel (n=125) vs vinorelbina o ifosfamida (n=123) (22)	SG	SLP: 8.5 vs 7.9 p=0.039 TTP=2 (1.6-2.7) vs 1.8 (1.5-2.3)	5.7 (5.1-7.1) vs 5.6 (4.4-7.9) p=0.13	5.7 (2.3-11.3) vs 0.8 (0, 4.5)
Nintedanib+ docetaxel (n=322) vs docetaxel (n=336) (23) Lume- lung 1	SLP	SLP: 4,2 vs 2,8 HR =0,84 (0,71 – 1,00)	12,6 vs 10,3 HR =0,83 (0,7-0,99) p=0,0359	-
Nivolumab (n=292) vs docetaxel (n=290) (CheckMate 057) →Histologia No escatosa (24)	SG	2.3 vs 4.2 mesos HR=0.92 (0.77, 1.11) p=0.39	12.2 vs 9.4 mesos; HR: 0.73 (0.60, 0.89) p=0.0015 HR: 0.72 (0.6, 0.88) (resultats actualitzats)	56% vs 36% p=0.02
Nivolumab (n=135) vs docetaxel (n=137) (CheckMate 017) →Histologia escatosa (25)	SG	3.5 vs 2.8 mesos HR= 0.62 (0.47, 0.81) P<0.001	9.2 vs 6 mesos HR= 0.59 (0.44, 0.79) P<0.001	20% vs 9% p=0.008
Pembrolizumab 2mg/kg (n=344) vs Pembrolizumab 10 mg/kg (n=346) vs docetaxel (n=343) Keynote-010(26) Amb expressió de PD-L1 almenys del 1%	SG	SLP Pemb 2mg/kg vs docetaxel: 3,9 vs 4; HR=0,88 (0,73-1,04); p=0,068 SLP Pemb 10mg/kg vs docetaxel:4 vs 4; HR=0,79 (0,66-0,94), p=0,004	SG Pemb 2mg/kg vs docetaxel: 10,4 vs 8,5; HR=0,71 (0,58-0,88), p=0,0008 SG Pemb 10mg/kg vs docetaxel: 12,7 vs 8,5; HR= 0,61 (0,49-0,75), p<0,001	18% vs 18% vs 9%
SLP= supervivència lliure de progressió; TTP: temps fins a la progressió; SG: supervivència global; ORR: taxa de resposta global; NA=no avaluable				

Bibliografia

1. CHMP. Tecentriq, INN-atezolizumab. 2017 [citad 16 novembre 2017]; Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf
2. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. [citad 16 novembre 2017]; Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf
3. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 21 gener 2017 [citad 17 novembre 2017];389(10066):255-65. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979383>
4. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzetz 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]. 30 abril 2016 [citad 24 novembre 2017];387(10030):1837-46. Disponible a: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616005870>
5. Ramos-Esquivel A, van der Laet A, Rojas-Vigott R, Juárez M, Corrales-Rodríguez L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open* [Internet]. 31 agost 2017 [citad 10 gener 2018];2(3):e000236. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181191>
6. Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma. *JAMA Oncol* [Internet]. 21 desembre 2017 [citad 10 gener 2018]; Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29270615>
7. Tan PS, Aguiar P, Haaland B, Lopes G. Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer – A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *Lung Cancer* [Internet]. gener 2018 [citad 10 gener 2018];115:84-8. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29290267>
8. Informació de seguretat TECENTRIQ. [citad 30 gener 2018]; Disponible a: <http://www.medsafe.govt.nz/safety/DHCPletters/TecentriqAugust2017.pdf>
9. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez A V., Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest*. 2017;152(2):271-81.
10. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 | ESMO [Internet]. [citad 15 desembre 2017]. Disponible a: <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Articles/ESMO-Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-1.1>
11. Idescat. Institut d'Estadística de Catalunya. Pàgina principal [Internet]. [citad 31 octubre 2017]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/>
12. Globocan 2012 - Home [Internet]. [citad 23 gener 2018]. Disponible a: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
13. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(30):JCO.2017.74.606. Disponible a: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.74.6065>
14. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 18 març 2014 [citad 25 gener 2018];30(3):447-61. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24168104>
15. Ettinger DS, Wood DE, Chair Fred V, Aisner DL, Bauman J, Ross Camidge D, et al. NCCN Guidelines Version 1.2018 Panel Members Non-Small Cell Lung Cancer-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. 2018 [citad 21 novembre 2017]; Disponible a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
16. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.

- 2016;27(Supplement 5):V1-27.
17. Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Treatment Algorithms | ESMO [Internet]. [citat 23 gener 2018]. Disponible a: <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Algorithms>
 18. Atezolizumab for treating non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID970] | Guidance and guidelines | NICE. [citat 16 novembre 2017]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10108>
 19. Scottish Medicines Consortium atezolizumab (Tencentriq) [Internet]. [citat 16 novembre 2017]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/atezolizumab_Tencentriq
 20. Tecentriq for Non-Small Cell Lung Cancer – Details | CADTH.ca [Internet]. [citat 21 novembre 2017]. Disponible a: <https://cadth.ca/tecentriq-non-small-cell-lung-cancer-details>
 21. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 maig 2000 [citat 10 gener 2018];18(10):2095-103. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>
 22. Fossella F V., DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol* [Internet]. 12 juny 2000 [citat 10 gener 2018];18(12):2354-62. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>
 23. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. febrer 2014 [citat 10 gener 2018];15(2):143-55. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411639>
 24. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(17):1627-39. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1507643>
 25. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(2):123-35. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504627>
 26. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.