
Durvalumab per al tractament del càncer de pulmó no microcític estadi III irresecable

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
25 de març de 2020

Autors:

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, Enric Barba, Ricard Comet, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Ricard Mesía, Maria Queralt Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Mangués, Victòria Martorell, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Manel Ramos, Otilia Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Ferran Sala, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Mireia del Toro.
- Experts clínics externs: Ramon Palmero (Institut Català d'Oncologia), Ramón Bastus (Hospital Universitari Mútua de Terrasa) i Enriqueta Felip (Hospital Vall d'Hebron).
- Experts consultors: Margarita Majem (Hospital Sant Pau).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Gemma Puig, Antoni Vallano i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia: Javier Martínez Benavides.

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. Durvalumab per al tractament del càncer de pulmó no microcític estadi III irreseccable. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.**

Paraules clau: durvalumab, càncer de pulmó, neoplàsia, immunoteràpia

Alguns drets reservats

© 2020, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la 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>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

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	6
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia	9
5.1. Assaigs clínics	9
6. Avaluació de la seguretat	19
6.1. Esdeveniments adversos	19
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	20
6.3. Pla de gestió de riscos	21
7. Validesa interna i aplicabilitat	22
8. Àrea econòmica.....	24
8.1. Cost del tractament / Cost incremental	24
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	24
Annex 1. Avaluació de Fonts secundàries	26
Bibliografia.....	28

1. Punts clau

- La majoria dels pacients amb càncer de pulmó amb estadi IIIA i IIIB no són candidats a cirurgia, però són susceptibles de rebre tractament amb quimioradioteràpia d'intenció curativa. El pronòstic de la malaltia en aquest context continua sent deficient amb taxes baixes de supervivència a llarg termini.
- El tractament estàndard actual per a pacients amb CPNM localment avançat i no resecable és la quimioradiació concurrent amb un doblet a base de platí + RT (60 Gy de dosi total) durant 6 setmanes. Aquest tractament s'ha mantingut estable durant les 2 últimes dècades. La QTRT pot aconseguir el control inicial de la malaltia, però la majoria dels pacients progressen (un 50% desenvolupen metàstasis a distància, un terç de les quals són cerebrals), tot presentant unes medianes de SLP de 8 mesos amb taxes de supervivència als 5 anys del 15%, aproximadament.
- Existeix evidència preclínica que suggereix que la QTRT pot regular a l'alça l'expressió PD-L1 en cèl·lules tumorals, i és un factor predictiu de resposta a la teràpia anti-PD1/PD-L1. En base a això, es va plantejar la hipòtesi que durvalumab proporcionaria benefici clínic després de QTRT.
- L'evidència disponible fins al moment prové principalment de l'estudi pivot fase III (PACIFIC) que compara durvalumab amb placebo (aleatorització 2:1) en pacients amb CPNM estadi III irresecable que no han progressat a QT amb platí i RT concurrent.
- La mediana de SLP va millorar en 11,6 mesos amb durvalumab (HR 0,51, $p < 0,0001$), diferència estadísticament i clínicament rellevant. Quant a la SG, les dades encara no són madures però suggereixen benefici per al braç de durvalumab (HR = 0,68; $p < 0,00251$), benefici observable independentment de l'estadi, histologia, història tabàquica i zona geogràfica.
- Una anàlisi retrospectiva de SLP per a PD-L1, mostrava que durvalumab era efectiu independentment de l'expressió de PD-L1 en termes de SLP, però la mida de l'efecte era considerablement menor en els pacients PD-L1 negatiu. Les mostres van ser analitzades utilitzant el test VENTANA PD-L1 (SP263) d'immunohistoquímica. Es recomana tenir en compte la prova que s'utilitza a l'hora de la determinació. No es pot afirmar que existeix una evidència clara que justifiqui l'ús de durvalumab en pacients PD-L1 < 1%.
- Pel que fa al perfil de seguretat de durvalumab a l'estudi PACIFIC, gairebé tots els pacients en ambdós grups de tractament van experimentar efectes adversos. Els EA més comuns van ser: tos, pirèxia, pneumònia, pruíja, hipotiroïdisme i hipertiroïdisme. Els esdeveniments de grau 3-4 es van presentar en un 32,0%, i 27,8% per a durvalumab i per a placebo, respectivament. En general, el perfil de seguretat de durvalumab sembla acceptable i en línia amb altres inhibidors de PD-L1, tot sent la majoria dels EA clínicament manejables.
- Els símptomes, la funcionalitat i la qualitat de vida relacionada amb la salut referits pels pacients al llarg de l'estudi i fins a la setmana 48, no van mostrar diferències clínicament significatives entre els grups de durvalumab i placebo.
- En conclusió, cap fàrmac fins a la data cobreix la necessitat de millora de resultats en aquesta subpoblació específica de pacients. L'estudi PACIFIC és el primer assaig que mostra un avantatge de supervivència després de la quimioradiació en aquesta població.

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 (CP) és un dels tipus de càncer més freqüent en els països desenvolupats. (1)

Mundialment, s'estima que anualment es produeixen al voltant de 2 milions de nous casos, cosa que provoca prop d'1,7 milions de morts. El 2017, el CP continuava sent la principal causa de mort per càncer a Europa, tot i que havia experimentat un descens del 10,7% des de 2012. En el cas de les dones, en canvi, la mortalitat havia augmentat un 5,1%. A Europa, la incidència estimada és de 470.000 casos. A Espanya, el 2018, el CP va ser el tercer tipus de càncer més freqüent, amb una incidència estimada de 27.351 casos (10,1%), tot sent el segon més freqüent en homes i el quart en dones. (2) (3)

La majoria de pacients en el moment del diagnòstic es troben en un estadi avançat i no es poden sotmetre a cirurgia, l'únic tractament potencialment curatiu. És en aquests casos en què la citologia i el perfil molecular del tumor són importants per decidir el tractament d'elecció. (4) (5) (6)

Aproximadament el 85% de tots els càncers de pulmó són càncer de pulmó no microcític (CPNM), i els principals tipus histològics són l'adenocarcinoma o carcinoma no escamós (representa del 35% al 40% de tots els càncers de pulmó), carcinoma de cèl·lules escamoses o epidermoide (de 25% a 30%) i carcinoma de cèl·lules grans (de 10% a 15%). (7)

El CPNM en estadi III consisteix en una població heterogènia amb dos subconjunts: estadi IIIA i IIIB. La majoria dels pacients amb estadi IIIA/B tenen una malaltia inoperable (no resecable). Només un terç dels pacients amb malaltia en estadi IIIA es consideren operables. Aproximadament un 20-30% dels pacients amb CPNM es diagnostiquen en estadi III no candidats a tractament quirúrgic, però poden ser susceptibles de rebre un tractament de quimioradiació amb intenció curativa. (8) El pronòstic del CPNM en estadi III no operable continua sent deficient i les taxes de supervivència a llarg termini són baixes.

Les característiques biològiques de la malaltia en estadi III localment avançada estan mal definides, encara que les característiques clíniques que se sap que estan associades amb el pronòstic són: ganglis o ganglis afectats, mida del tumor primari, funció pulmonar basal, sexe, presència o absència de pèrdua de pes significativa i estat funcional.

2.2. Tractament de la malaltia

Els objectius de l'abordatge del CPNM són: l'increment de la supervivència global (SG), l'increment de la supervivència lliure de progressió (SLP), el maneig de símptomes i la millora de la qualitat de vida. (9)

L'elecció del tractament ha de tenir en compte factors com la histologia del tumor, les característiques moleculars, la presència de marcadors tumorals per a teràpies dirigides, l'edat, l'estat funcional, les comorbiditats i les preferències del pacient. (10)

L'estàndard de tractament actual en pacients amb CPNM localment avançat i no resecable és la quimioradiació concurrent amb 2-4 cicles de quimioteràpia basada en un doblet de platí i 60 Gy de dosi total de radiació administrada en fraccions d'1,8-2 Gy/dia durant 30-33 sessions, amb intenció curativa. (11) (12) (13) Aquesta teràpia s'ha mantingut sense canvis durant les últimes 2 dècades, però tot i que permet aconseguir el control inicial de la malaltia, la majoria dels pacients acaben progressant. (14) Més de la meitat dels pacients desenvolupen metàstasis a distància (un terç de les quals cerebrals), i el 40% poden experimentar recurrència local. (14) El pronòstic, tot i el tractament, és doncs desfavorable amb una mediana de SLP d'aproximadament de 8 mesos i una supervivència del 15% als 5 anys (15). Per millorar aquests resultats, s'han avaluat diferents esquemes quimioteràpics; les dosis, les formes d'administració i el fraccionament de la radioteràpia; així com la utilitat de la quimioteràpia d'inducció (abans de la QTRT) i consolidació (després de la QTRT). Estudis aleatoritzats demostren que la quimioteràpia d'inducció no aporta cap benefici substancial i, en canvi, sí més toxicitats, per la qual cosa la seva pràctica de forma rutinària no està recomanada. La quimioteràpia de consolidació tampoc ha demostrat avantatges en la supervivència en assajos de fase III aleatoritzats, si més no, per la combinació de paclitaxel-carboplatí setmanal a dosis baixes en combinació amb RT, sí es recomana fer dos cicles més posteriors a dosis plenes, ja que es creu que l'esquema de dosis baixes que es combina amb la RT no té efecte suficient sobre les micrometàstasis. (15)

Degut a aquests resultats, existeix la necessitat de desenvolupar noves estratègies de tractament que puguin prolongar l'estat clínic favorable d'aquests pacients després d'aconseguir el control inicial de la malaltia amb quimioradiació. Existeix evidència preclínica que suggereix que la quimioteràpia i la radioteràpia poden regular a l'alça l'expressió PD-L1 en cèl·lules tumorals, i és un factor predictiu de resposta a teràpia anti-PD1/PD-L1. En base a això, es va plantejar la hipòtesi que durvalumab proporcionaria benefici clínic després de quimioradioteràpia. (8) Les guies actuals (NCCN, ASCO, SEOM) recomanen el seu ús com a teràpia de consolidació per a pacients que no han progressat a la QTRT basada en platí. En aquests casos, els dos cicles de quimioteràpia de consolidació no estarien indicats (NCCN).

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques del fàrmac

	Durvalumab (Imfinzi®)
Laboratori	AstraZeneca AB
Presentacions	-Imfinzi® 50mg/MI, 120 mg -Imfinzi® 50mg/mL, 500 mg
Excipients de declaració obligatòria	-
Codi ATC	L01XC28 – Anticossos monoclonals
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització/finançament de la indicació	31.10.2019 (comercialització) 01.01.2020 (finançament)
Condicions de dispensació	Hospitalària

3.1. Mecanisme d'acció

Durvalumab és un anticòs monoclonal completament humà de tipus immunoglobulina G1_κ (IgG1_κ), que bloqueja de manera selectiva la interacció de PD-L1 amb PD1 i CD80.

Durvalumab no indueix citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos (CCDA). El bloqueig selectiu de les interaccions de PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 potencia les respostes immunitàries antitumorals i incrementa l'activació de les cèl·lules T. (16)

3.2. Indicacions i data d'autorització

Indicació: durvalumab en monoteràpia està indicat en adults per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat, no reseccable, en tumors que expressin PD-L1 \geq 1% en les cèl·lules tumorals i en els quals la malaltia no hagi presentat progressió després de quimioradioteràpia basada en platí.

Data d'autorització:

- EMA: 21 de setembre de 2018.
- FDA: 01 de maig de 2017.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada de durvalumab és de 10 mg/kg administrada mitjançant perfusió intravenosa durant 60 minuts, cada 2 setmanes, com a teràpia de consolidació després de quimioradioteràpia, fins a la progressió de la malaltia, o fins a l'aparició de toxicitat inacceptable, o fins a un màxim de 12 mesos.

Es recomana continuar el tractament en pacients clínicament estables amb evidència inicial de progressió de la malaltia, fins que es confirmi aquesta progressió.

3.4. Utilització en poblacions especials

Pacients d'edat avançada

No és necessari un ajust de dosi en pacients d'edat avançada (\geq 65 anys). Les dades són limitades per a pacients de 75 anys o més grans.

Insuficiència renal

No es recomana l'ajust de dosi de durvalumab en els pacients amb insuficiència renal o moderada. Les dades dels pacients amb insuficiència renal greu són molt limitades i no permeten extreure conclusions en aquesta població.

Insuficiència hepàtica

Hi ha informació limitada sobre l'ús de durvalumab en pacients amb insuficiència hepàtica moderada i greu, però donada l'escassa participació del procés hepàtic en l'aclariment (Cl) de

durvalumab, no s'esperen diferències en l'exposició al fàrmac en pacients amb insuficiència hepàtica, per la qual cosa no es recomana ajustar la dosi de durvalumab en aquesta població.

Embaràs

No hi ha dades relatives a l'ús de durvalumab en dones embarassades. Donat el mecanisme d'acció de durvalumab, aquest pot afectar el manteniment de l'embaràs, i s'ha confirmat que durvalumab travessa la placenta en estudis en animals. Durvalumab pot causar dany fetal quan s'administra a una dona embarassada i no es recomana durant l'embaràs, ni en dones en edat fèrtil que no estiguin utilitzant mètodes anticonceptius efectius durant el tractament i durant almenys 3 mesos després de l'última dosi.

Lactància

Es desconeix si durvalumab s'excreta en la llet materna. En humans, els anticossos poden passar a la llet materna, però es desconeix el potencial d'absorció i el mal al noutat. No obstant això, no es pot descartar un risc potencial en el lactant.

Es recomana consultar la fitxa tècnica (16) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.5. Dades farmacocinètiques

La farmacocinètica (PK) de durvalumab es va estudiar en 1.902 pacients amb tumors sòlids a dosis intravenoses entre 0,1 i 20 mg/kg, cada dues, tres o quatre setmanes. En la població que va rebre durvalumab en l'interval de dosis ≥ 10 mg/kg cada 2 setmanes (1.878 pacients), la mitjana del volum de distribució en estat estacionari (V_{ss}) va ser de 5,64 L. L'aclariment de durvalumab va disminuir amb el temps, i va resultar la mitjana de l'aclariment en situació d'estat estacionari (CL_{SS}) de 8,16 ml/h. La disminució del CL_{SS} no es va considerar clínicament rellevant. La semivida terminal ($t_{1/2}$) basada en el valor inicial del CI va ser de 18 dies, aproximadament. Les principals vies d'eliminació de durvalumab són el catabolisme de proteïnes a través del sistema reticuloendotelial o disposició a través de la diana. (16)

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals de gener de 2020.

- Estudi pivot: PACIFIC (NCT02125461) → Estudi de fase III, en pacients amb càncer de pulmó no microcític estadi III. (17)
- Estudi de suport: ATLANTIC (d4191C00003) → Estudi de fase II d'un sol braç. A diferència de l'estudi pivot, es va realitzar en context metastàtic. (18)

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques principals dels assaigs

	DURVALUMAB	
	PACIFIC	ATLANTIC
Disseny	Fase III, aleatoritzat (2:1), doble cec, placebo-control, multicèntric.	Fase II, obert, un braç, multicèntric, amb 3 cohorts.
Nombre pacients	713 (476 fàrmac estudi vs. 237 control).	444 (111 cohort 1, 265 cohort 2, 68 cohort 3 [segons expressió PD-L1]).
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Adults \geq 18 anys. - ECOG 0-1. - Evidència documentada de CPNM localment avançat, no resecable. - Haver completat mínim 2 cicles de QT basada en platí (segon fàrmac a elecció de l'investigador/a: etopòsid, vinblastina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o pemetrexed) i radioteràpia concomitant entre els dies 1 i 42 abans de l'aleatorització. - Sense progressió al tractament de QTRT concomitant. - No haver rebut QT de consolidació. La QT prèvia a la QTRT sí estava permesa. - Esperança de vida d'almenys 12 setmanes. <p>*L'expressió tumoral de PD-L1 no era un criteri d'inclusió.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Adults \geq 18 anys. - ECOG 0-1. - CPNM en estadi IIIB o IV mesurable per RECIST 1.1. - Pacients EGFR o ALK positius havien d'haver rebut 1 teràpia dirigida. - Progressió o recurrència després d'almenys 2 tractaments previs, que n'inclouï un basat en platí. - Esperança de vida de mínim 12 setmanes. - Adequada funció orgànica i de la medul·la òssia, aclariment de creatinina $>$ 40ml/min amb l'equació de Cockcroft-Gault. <p>*La inclusió inicial a l'estudi va ser independent del nivell d'expressió tumoral de PD-L1. Posteriorment, es van fer dues modificacions del protocol i només es van incloure pacients amb expressió de PD-L1 \geq 25% a les dues primeres cohorts, i de \geq 90% per a la tercera cohort.</p>
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Haver rebut QTRT seqüencial. - Progressió després de quimioradioteràpia. - Exposició prèvia a algun anticòs anti-PD-1 o anti-PD-L1. Exposició en les 4 o 6 setmanes anteriors a immunoteràpia o fàrmacs en investigació, o anticossos monoclonals, respectivament. Exposició a immunosupressors en els 28 dies previs, amb algunes excepcions. - Malaltia autoimmunitària documentada (en els 2 anys previs a iniciar l'estudi); malaltia inflamatòria intestinal activa o documentada, antecedents d'immunodeficiència o de reaccions adverses immunomediades greus. - Malaltia sistèmica no controlada com: insuficiència cardíaca congestiva simptomàtica, hipertensió no controlada o angina inestable. - Tuberculosi, VHB, VHC o VIH o pacients que haguessin rebut vacuna viva atenuada en els 30 dies anteriors o posteriors a l'inici. - Toxicitat $>$ grau 2 no resolta o pneumonitis \geq grau 2 derivada de la QTRT. 	<ul style="list-style-type: none"> - Histologia mixta del tumor (cèl·lula petita). - Prèvia exposició a anti-PD-1 o PD-L1. - Malaltia autoimmunitària activa o prèvia, o història d'immunodeficiència, o malaltia inflamatòria intestinal activa o documentada, o reacció adversa immunomediada \geq grau 3, o reacció adversa immunomediada no resolta $>$ grau 1, metàstasis cerebrals o compressió de la medul·la espinal, excepte si asimptomàtiques, tractades o estables. - Evidència de malaltia sistèmica greu o no controlada com diàtesis hemorràgiques actives o infeccions actives (incloent-hi VHB, VHC i VIH). - Evidència de malaltia no controlada, com la insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió no controlada o angina inestable. - Qualsevol toxicitat \geq 2 no resolta derivada dels tractaments previs. - Tractament actual o en els 28 dies anteriors amb immunosupressors.
Grup intervenció	Durvalumab 10 mg/kg, cada 2 setmanes, en perfusió intravenosa de 60 min, durant un màxim de 12 mesos o fins a toxicitat inacceptable o progressió clínica o radiològica.	Durvalumab 10 mg/kg cada 2 setmanes IV durant un màxim de 12 mesos o fins a toxicitat inacceptable o progressió clínica o radiològica * No es permetien reduccions de dosi.
Grup control	Placebo cada 2 setmanes, durant un màxim de 12 mesos o fins a toxicitat inacceptable o progressió clínica o radiològica.	-----
Variable principal	SLP per un comitè cec independent de revisió central (BICR) d'acord amb els criteris RECIST 1.1; i SG. Avaluacions cada 8 setmanes els primers 12 mesos i posteriorment, cada 12 setmanes. Anàlisi per ITT de totes les variables d'eficàcia i qualitat de vida.	TRO en pacients que expressin PD-L1 $>$ 25% en cohorts 1 i 2; i $>$ 90% en cohort 3), analitzada per un revisor/a independent segons criteris RECIST 1.1. Anàlisi per a tots aquells pacients dels quals es disposés de malaltia

	Anàlisi de subgrups estratificats d'acord amb l'edat, el sexe i l'història de tabaquisme.	mesurable i valoració del tumor a nivell basal, determinats per un revisor/a independent (un subgrup de la població ITT).
--	---	---

Taula 2. Característiques dels estudis

5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

A la següent taula es recullen les variables utilitzades en l'avaluació de durvalumab.

Taula 3. Variables utilitzades als assaigs

Variables	Comentaris
Variabls principal	
Supervivència lliure de progressió (SLP) - PACIFIC	Temps des de l'aleatorització fins a la documentació radiològica de progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa, segons un comitè independent.
Supervivència global (SG) - PACIFIC	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.
Taxa de resposta objectiva (TRO) - ATLANTIC	Proporció de pacients amb respostes completes (RC) o respostes parcials (RP) avaluades per criteris RECIST v1.1, en pacients els tumors expressaven $\geq 25\%$ PD-L1 en cohorts 1 i 2 i $\geq 90\%$ en cohort 3, per un comitè central independent (CCI).
Variabls secundàries	
Durada de la resposta (DRO)	Temps des de la primera evidència de resposta fins a la progressió de la malaltia o la mort (amb revisió cega independent).
Taxa SLP als 12 i 18 mesos	Proporció de pacients que, transcorreguts 12 i 18 mesos, es mantenen sense progressió de la malaltia i vius (amb revisió cega independent).
Temps fins a la mort o metàstasi a distància (TMD)	Temps des de l'aleatorització fins a l'aparició de la primera metàstasi a distància o mort sense aparició de metàstasi a distància (amb revisió cega independent).
SLP2	Temps des de l'aleatorització fins a la segona progressió.
Temps fins al següent tractament o mort (TST)	Temps fins a l'administració de la següent línia de tractament o mort per qualsevol causa des de l'aleatorització.
Temps fins a resposta (TR)	Temps des de la primera dosi administrada, fins a la primera resposta documentada confirmada.
Qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS)	Mitjançant els qüestionaris EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC-13.
Seguretat	Els esdeveniments adversos es van registrar segons la classificació del National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events (NCI-CTCAE) versió 4.0.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire. EORTC QLQ-

LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Module for Lung Cancer. RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

5.1.3 Característiques dels pacients inclosos

A la següent taula es recullen les principals característiques basals de la població inclosa en els estudis.

Taula 4. Població inclosa en els estudis

	CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS INCLOSOS
PACIFIC	<p>Les característiques basals dels pacients estaven ben equilibrades en els 2 grups de l'estudi, amb percentatges molt similars en edat, sexe, raça, ètnia i prèvia exposició a tabac.</p> <p>Mediana d'edat 63 anys (el 45,2 % \geq 65 anys, i el 7,9% \geq 75 anys), majoritàriament homes (70,1%), de raça blanca (69,3%) i asiàtics (26,9%). Respecte a l'hàbit tabàquic, un 16,4% eren fumadors actuals, un 74,6% exfumadors i no fumadors un 9%. El 48,8% dels pacients tenien un estat funcional de l'OMS ECOG 0 i el 50,8% un ECOG 1.</p> <p>Les característiques de la malaltia en el moment basal van ser: un 52,9% estadi IIIA i un 44,7% estadi IIIB; la histologia escamosa representava un 45,7% i la no escamosa un 54,3%. El 93,8% dels pacients presentaven malaltia localment avançada.</p> <p>Dels 713 pacients, 451 disposaven d'expressió de PD-L1 (immunohistoquímica). Respecte a la població total: un 22,3% dels pacients (24,2% en el grup durvalumab i 18,6% en el de placebo) tenien una expressió de PD-L1 \geq 25%, mentre que un 41% dels pacients (39,3% en el grup durvalumab i 44,3% en el grup placebo) presentava una expressió inferior a 25%. El 42,5% dels pacients tenien uns nivells de PD-L1 \geq 1% (el 44,5% en el grup durvalumab i el 38,4% en el grup placebo), i 20,8% van ser $<$ 1% (18,9% en el grup durvalumab i 24,5% en el grup placebo). En el grup durvalumab, el 20,4% dels pacients tenia uns nivells d'expressió de PD-L1 entre 1-24%, mentre que en el placebo aquest percentatge era del 32,5%. No es coneixia l'expressió de PD-L1 en un 36,7% dels pacients, per manca de mostra de teixit o per PD-L1 no avaluable. Pel que fa a les mutacions d'EGFR, es van observar en el 6% dels pacients (6,1% en el grup durvalumab i 5,9% en el grup de placebo).</p> <p>Els esquemes de tractament quimioteràpic usats prèviament també estaven ben balancejats entre els subgrups. El 100% dels pacients van rebre radioteràpia prèvia, tot sent la mediana de la dosi rebuda de 61,5 Gy (45,0-70,2), majoritàriament van rebre entre 54 i 66 Gy (92,4%). El 100% dels pacients també va rebre quimioteràpia citotòxica prèvia, un 26,8% neoadjuvant o quimioteràpia d'inducció (25,8% en el grup durvalumab i 28,7% en el grup placebo) abans de la quimioradioteràpia definitiva. La resposta a la quimioradioteràpia prèvia va ser similar en els dos grups, amb una taxa de resposta completa (RC) d'1,9% en el grup durvalumab i 3% en el grup placebo, i de resposta parcial (RP) de 48,7% i 46,8%, respectivament. La majoria de respostes van ser de tipus RP o malaltia estable.</p> <p>L'anàlisi principal d'eficàcia es va dur a terme a la població per intenció de tractar (ITT),</p>

	<p>definida com tots els pacients aleatoritzats independentment de si van rebre o no la medicació en estudi. Els pacients es van estratificar d'acord amb l'edat (<65 vs. ≥ 65 anys), sexe i història tabàquica (fumador actual o previ vs. mai fumador). Dels 713 pacients aleatoritzats, 709 (99,4%) pacients van rebre almenys una dosi del medicament de l'estudi com a teràpia de consolidació (473 durvalumab i 236 placebo). Només 4 pacients no van rebre tractament de l'estudi (3 al braç de durvalumab i un en el de placebo).</p>
ATLANTIC	<p>Les característiques basals dels pacients no estaven ben equilibrades entre les 3 cohorts de l'estudi, tot destacant que a la cohort 1 hi havia una major proporció de pacients asiàtics, de dones, pacients no fumadors, amb ECOG 0, i incloïa menys pacients amb histologia escamosa.</p> <p>La majoria dels pacients havien rebut almenys 4 règims previs a les cohorts 1 i 2, mentre que a la cohort 3, la majoria dels pacients havien rebut 2 tractaments previs.</p> <p>La mitjana d'edat aproximada va ser de 61 anys per a les 3 cohorts, amb una lleugera major proporció global d'homes que de dones.</p> <p>La major part dels pacients inclosos presentava un ECOG d'1, i majoria un 79,1% presentava la malaltia en estat metastàtic (un 10,1% dels pacients presentava malaltia localment avançada). El 74,3% dels pacients eren exfumadors o fumadors actius.</p> <p>Setanta-set pacients de 111 a la cohort 1, presentaven expressió de PD-L1 ≥ 25%, i 30 tenien una expressió inferior al 25%. A la cohort 2, 149 pacients tenien una expressió de PD-L1 ≥ 25% i 95 pacients inferior al 25%. Per a la cohort tres, 68 pacients tenien una expressió de PD-L1 ≥ 90%. El comitè independent va avaluar la malaltia en estat basal, i per tant, candidats a l'avaluació de la variable primària, en els següents pacients per a cada cohort i segons els nivells d'expressió de PD-L1 abans comentats: cohort 1: 74 i 28 pacients; cohort 2: 146 i 93 pacients; i per a la cohort 3: els 68 pacients.</p>

5.1.4. Resultats

Taula 5. Resultats de supervivència global i de supervivència lliure de progressió dels estudis PACIFIC i ATLANTIC

Estudi	Grup experimental	Grup control	SG (mediana en mesos), HR, p (tall 03-2018)	Taxa SG als 12 mesos	Taxa SG als 24 mesos	SLP (mediana mesos) HR, p	Taxa SLP als 12 (mesos)	Taxa SLP als 18 (mesos)	TMD (mesos) HR, p
PACIFIC (n = 713)	Durvalumab 10 mg/kg N = 476	Placebo N = 237	NA vs. 29,1 0,69	83,1% vs. 75,3%	66,3% vs. 55,6%	17,2 vs. 5,6 0,51 p < 0,001	55,7% vs. 34,4%	49,5% vs. 26,7%	28,3 vs. 16,2 0,53 p < 0,001
ATLANTIC (n = 444)	Durvalumab 10 mg/kg	Cohort 1 N = 111	PD-L1 < 25% = 9,9 PD-L1 ≥ 25% = 13,3	PD-L1 < 25% = 40% PD-L1 ≥ 25% = 54,8%	--	PD-L1 < 25% = 1,9 PD-L1 ≥ 25% = 1,9	--	--	--
		Cohort 2 N = 265	PD-L1 < 25% = 9,3 PD-L1 ≥ 25% = 10,9	PD-L1 < 25% = 34,5% PD-L1 ≥ 25% = 47,7%		PD-L1 < 25% = 1,9 PD-L1 ≥ 25% = 3,3			
		Cohort 3 N = 68	PD-L1 ≥ 90% = NA	PD-L1 ≥ 90% = 50,8%		PD-L1 ≥ 90% = 2,4			

El primer tall de dades de l'estudi PACIFIC es va realitzar al febrer de 2017. Posteriorment, al març de 2018 es va publicar una actualització de les dades (19), que són les inclosos en aquest informe. A més, el 2019 es va realitzar una anàlisi a 3 anys de la supervivència global, que està descrit més endavant.

Taula 6. Altres resultats d'eficàcia dels estudis PACIFIC i ATLANTIC

Estudi	Grup experimental	Grup control	DRO (mesos)	SLP2 (mesos), HR, p	TST mesos, HR, p	TRO (comitè independent)	TR (mesos)
PACIFIC	Durvalumab 10 mg/kg	Placebo	NA vs. 13,8	28,3 vs. 17,1 0,58 p < 0,0001	21 vs. 10,4 0,58 p < 0,0001	28,4% vs. 16% RC: 1,4% vs. 0,5% RP: 27,1% vs. 15,5%	--
ATLANTIC	Durvalumab 10 mg/kg	Cohort 1	PD-L1 < 25% = 7,9 PD-L1 ≥ 25% = 7,4	--	--	PD-L1 < 25% = 1 (3,6%, (CI 95% 0,1-18,3)) PD-L1 ≥ 25% = 9 (12,2%, (CI 95% 5,7-21,8))	PD-L1 < 25% = 1,8 PD-L1 ≥ 25% = 1,8
		Cohort 2	PD-L1 < 25% = NA PD-L1 ≥ 25% = 12,3			PD-L1 < 25% = 7 (7,5%, CI 95% 3,1-14,9) PD-L1 ≥ 25% = 24 (16,4%, CI 95% 10,8-23,5)	PD-L1 < 25% = 2,1 PD-L1 ≥ 25% = 1,9
		Cohort 3	PD-L1 ≥ 90% = NA			PD-L1 ≥ 90% = 21 (30,9%, (CI 95% 20,2-43,3))	PD-L1 ≥ 90% = 1,9

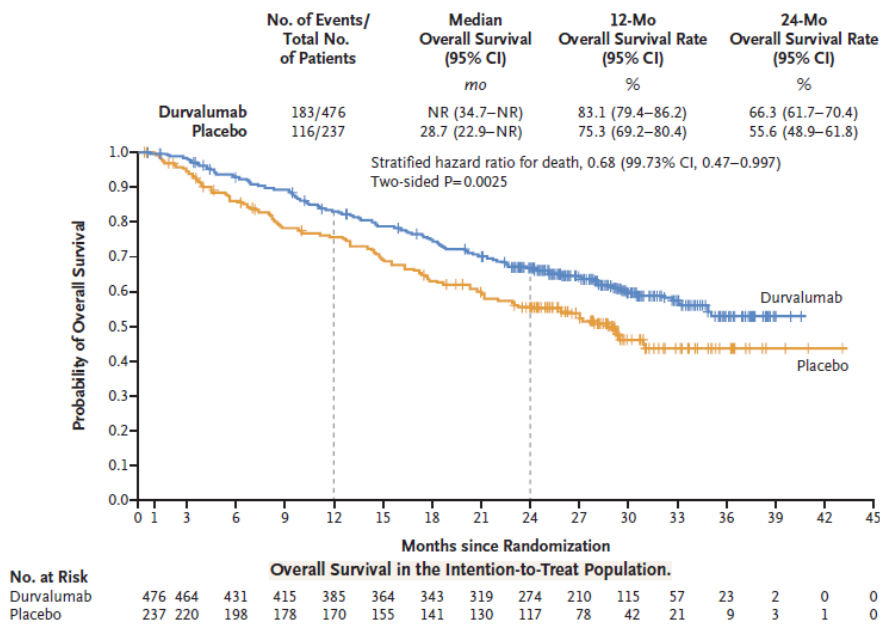


Figura 1. Corbes de Kaplan-Meier de supervivència global.

A continuació es destaquen aspectes rellevants dels estudis:

PACIFIC

A l'última actualització presentada el 2018, la mediana en el nombre d'infusions administrades de durvalumab era de 20 (14 en el grup placebo).

Un cop discontinuat el tractament, un 41% de pacients en el grup durvalumab i un 54% en el grup placebo, van rebre almenys una altra teràpia sistèmica (quimioteràpia, immunoteràpia, teràpia dirigida) o radioteràpia.

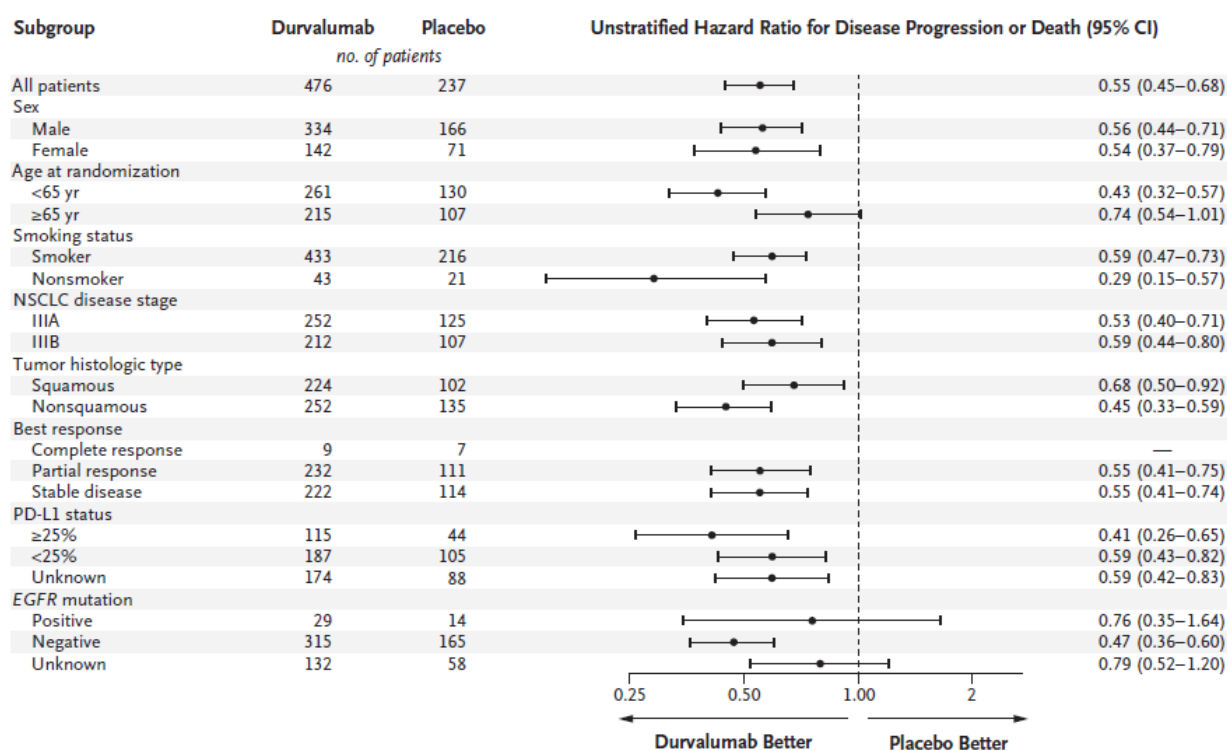
La incidència de l'aparició de noves lesions en ambdós grups (per RECIST 1.1) avaluades per un revisor independent cec, van ser per al grup de durvalumab un 22,5% i per a placebo un 33,8% de pacients (predominant noves lesions a pulmó, nòduls limfàtics i cervell).

L'anàlisi de subgrups es va planificar prèviament per a la variable SLP i la SG, en 35 subgrups amb 95% d'IC (regressió de Cox no estratificat), no ajustat per multiplicitat. Els resultats d'aquesta anàlisi mostren que tots els subgrups es van veure beneficiats en el braç de durvalumab enfront de placebo de manera consistent, incloent-hi raça, edat, gènere, tabaquisme, resposta a tractament previ i histologia.

Com es pot observar a la figura 2, els resultats per al grup d'edat ≥ 65 anys, història de no tabaquisme previ, histologia no escamosa i EGFR positiu, mostren una tendència diferent en relació amb el grup amb el qual es compara. Aquest efecte és sobretot evident en el cas dels pacients ≥ 65 anys. Tant aquest grup com el grup de pacients amb EGFR positiu, no queda clar el

benefici de durvalumab respecte de placebo, mentre que per la histologia no escamosa, els pacients sense

tabaquisme previ, menors de 65 anys i EGFR negatiu, la tendència és favorable per al tractament amb durvalumab. Tot i així, la representació d'alguns d'aquests grups respecte al total de la població és molt baixa i les dades no són suficients ni permeten demostrar superioritat estadísticament significativa entre subgrups.



Subgroup Analysis of Prognostic Factors for Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population.

Figura 2. *Fores plot* de les diferències entre tractaments en relació amb HR de progressió de la malaltia o mort pels diferents subgrups.

Donat el mecanisme d'acció de durvalumab, va ser requerit una anàlisi de subgrups en relació amb els nivells d'expressió de PD-L1. Es va realitzar una anàlisi retrospectiva *post hoc* addicional no ajustada per multiplicitat per avaluar l'eficàcia segons l'expressió de PD-L1 < 1% i ≥ 1%. 148 pacients presentaven PD-L1 < 1% i 303 pacients un PD-L1 > 1%. Els resultats mostren supervivències menors per a pacients PD-L1 <1%.

Taula 7. Resultats segons expressió de PD-L1

També es va realitzar l'anàlisi en termes de supervivència global, tot i que les dades encara són immadures, suggereixen manca de benefici clínic en pacients amb PD-L1 < 1%.

Taula 7. Resultats de supervivència lliure de progressió i de supervivència global per subgrups segons l'expressió de PD-L1					
Subgrup	Grup	Mediana SLP (mesos)	HR, IC (95%)	Mediana SG (mesos)	HR, IC (95%)
PD-L1 < 1%	Durvalumab (n = 90)	10,7	0,73 (0,48-1,11)	NA	1,36 (0,79-2,34)
	Placebo (n = 58)	5,6		NA	
PD-L1 ≥ 1%	Durvalumab (n = 212)	17,8	0,46 (0,33-0,64)	NA	0,53 (0,36-0,77)
	Placebo (n = 91)	5,6		29,1	
PD-L1 desconegut	Durvalumab (n = 174)	14,0	0,59 (0,42-0,83)	33,2	0,62 (0,43-0,89)
	Placebo (n = 88)	6,4		23,5	

A l'estudi ATLANTIC també s'observa, que l'eficàcia es redueix en pacients amb PD-L1 < 25% en comparació amb el subgrup de ≥ 25%. Tot i que aquests resultats s'han d'interpretar amb cautela, ja que la població de pacients és diferent a la de l'estudi PACIFIC, no comparativa i amb diferents criteris de valoració.

Update 2019: (20)

A l'octubre de 2019, es va publicar l'última actualització dels resultats de supervivència global als 3 anys de l'estudi PACIFIC, amb data de tall de dades a 31 de gener de 2019. La mitjana de seguiment era de 33,3 mesos. Aquesta actualització és consistent amb la de l'últim tall de dades, amb una reducció del risc de mort d'un 31% del grup de durvalumab respecte a placebo (HR = 0,69), amb una mitjana de SG no aconseguida per a durvalumab i de 29,1 per al grup de placebo.

Les taxes de SG als 12, 24 i 36 mesos van ser de 83,1% vs. 74,6%, 66,3% vs. 55,3% i 57,0% vs. 43,5%, respectivament.

ATLANTIC

En el cas de l'estudi ATLANTIC, els pacients es van incloure inicialment independentment de l'estat d'expressió de PD-L1, però, després d'una esmena al protocol, es va acordar incloure únicament pacients amb una expressió cel·lular de PD-L1 ≥ 25 % (basat en observacions inicials d'un estudi fase I/II - NCT01693562 (21) que demostrava que aquests pacients obtenien majors respostes objectives). Una segona esmena del protocol, va suposar que s'hi afegís una cohort de pacients EGFR i ALK negatius amb una expressió de PD-L1 ≥ 90%, decisió basada també en l'assaig NCT01693562.

Pel que fa als resultats de l'estudi, presenten pitjor pronòstic que els de l'estudi pivot, que pot ser conseqüència que es tracta de pacients amb diferent estat de la malaltia (metastàtic) i molt pretractats prèviament, de manera que ja haurien esgotat diverses línies de tractament, i presentar així un pitjor pronòstic en termes de supervivència. Tot i així, es pot observar que els pacients que presenten una major expressió de PD-L1 aconsegueixen major nombre de respostes objectives,

independentment de l'estat mutacional (EGFR o ALK) en el qual es trobin. Únicament 1 pacient de tot l'estudi va aconseguir resposta completa (cohort 2 \geq 25% PD-L1).

Cal destacar, que combinant les cohorts 2 i 3, s'obtenen 138 pacients amb PD-L1 \geq 90%, amb un 23,18% de resposta objectiva.

Per a les variables de supervivència, també mostren millors resultats els pacients amb major expressió de PD-L1.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

Es va avaluar la seguretat de durvalumab en l'estudi PACIFIC amb els 473 pacients que van rebre almenys una dosi de durvalumab.

La majoria dels esdeveniments es van enregistrar dins dels 3 mesos posteriors a l'inici del tractament.

Pel que fa a l'exposició del fàrmac als pacients, la mediana d'administracions va ser de 20, amb una exposició mediana al fàrmac de 44 setmanes.

A la taula es mostren els efectes adversos més freqüents (> 10%).

Taula 8. Principals esdeveniments adverses

Estudi PACIFIC	Durvalumab vs. placebo
Discontinuació tractament	15,4% vs. 9,8%
Mort per EA	4,4% vs. 6%
EA qualsevol grau	96,8% vs. 94,9%
- Relacionats tractament	67,8% vs. 53,4%
EA grau 3-4	32% vs. 27,8%
- Relacionats tractament	12% vs. 4,7%
Tos	35,4% vs. 25,2%
Fatiga	23,8% vs. 20,5%
Dispnea	22,3% vs. 23,9%
Pneumonitis per radiació	20,2% vs. 15,4%
Diarrea	18,3% vs. 18,8%
Pirèxia	14,7% vs. 9%
Disminució gana	14,3% vs. 12,8%
Nàusees	13,9% vs. 13,2%
Pneumònia	13,1% vs. 7,7%
Pneumonitis	12,6% vs. 7,7%
Artràlgia	12,4% vs. 11,1%
Pruïja	12,2% vs. 4,7%
Erupció cutània	12,2% vs. 7,3%
Infecció respiratòria	12,2% vs. 9,8%
Restrenyiment	11,8% vs. 8,5%
Hipotiroïdisme	11,6% vs. 1,7%
Cefalea	10,9% vs. 9%
Astènia	10,7% vs. 13,2%
Mal d'esquena	10,5% vs. 11,5%

Els EA més freqüents que van conduir a la suspensió de durvalumab i placebo van ser pneumonitis (4,8% i 2,6%, respectivament), pneumonitis per radiació (en 1,3% en ambdós grups) i pneumònia (en 1,1% i 1,3%).

Els EA immunorelacionats o immunomediats (IMAE) de qualsevol grau, independentment de la causa, es van enregistrar en 24,2% dels pacients en el grup durvalumab i 8,1% en el grup placebo, un 20,8% i un 4,3% es van relacionar amb el tractament. Els EA grau 3 o 4 immunorelacionades es van enregistrar en el 3,4% i 2,6% dels pacients, respectivament.

No s'han notificat, en general, diferències en la seguretat entre pacients d'edat avançada (≥ 65 anys) i pacients més joves. Les dades de pacients amb CPNM de 75 anys o més grans són limitades.

Qualitat de vida: resultats comunicats pel pacient

Els símptomes, la funcionalitat i la qualitat de vida relacionada amb la salut (HRQoL, per les sigles en anglès) referits pels pacients es van recopilar mitjançant el qüestionari EORTC QLQ-C30 (per les seves sigles en anglès) i el seu mòdul específic per al càncer de pulmó (EORTC QLQ-LC13). Al llarg de l'estudi i fins a la setmana 48, no hi va haver diferències clínicament significatives entre els grups de durvalumab i placebo pel que fa als símptomes, a la funcionalitat i la HRQoL (avaluada com una diferència major o igual a 10 punts).

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (16) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

6.2.1 Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

6.2.2 Precaucions

Pneumonitis immunomediada

S'han produït casos de pneumonitis o malaltia pulmonar intersticial immunomediades, definits com a necessitat d'utilitzar corticoesteroides sistèmics i sense altra possible causa alternativa clara. La pneumonitis per radiació s'observa freqüentment en els pacients que reben radioteràpia al pulmó i la presentació clínica de la pneumonitis i de la pneumonitis per radiació és molt similar. S'ha de monitorar els pacients per detectar signes i símptomes de pneumonitis o pneumonitis per radiació.

Hepatitis immunomediada

S'han produït casos d'hepatitis immunomediada, definits com la necessitat d'utilitzar corticoesteroides sistèmics i sense altra possible causa alternativa clara. S'han de controlar els pacients per detectar anomalies en les proves hepàtiques abans del tractament i de manera periòdica, així com en els casos en què estigui indicat segons l'avaluació clínica.

Colitis immunomediada

S'han produït casos de colitis o diarrea immunomediada, definits com la necessitat d'utilitzar corticoesteroides sistèmics i sense altra possible causa alternativa clara. S'han de monitorar els pacients per detectar signes i símptomes de colitis i diarrea.

Endocrinopaties immunomediades

Hipotiroïdisme i hipertiroïdisme, insuficiència suprarenal, diabetis *mellitus* de tipus 1, hipofisitis o hipopituïtarisme immunomediades, nefritis immunomediada i erupció immunomediada.

Altres reaccions adverses immunomediades que es van notificar en menys de l'1% dels pacients tractats amb durvalumab en monoteràpia en els assajos clínics (n = 1889): miocarditis, miositis i polimiositis. S'han comunicat esdeveniments de pancreatitis en el programa d'assajos clínics.

6.2.3 Interaccions

No es recomana l'ús de corticoesteroides sistèmics o d'immunosupressors abans d'iniciar el tractament amb durvalumab, excepte l'ús de dosis fisiològiques de manera sistèmica (≤ 10 mg / dia de prednisona o equivalent). Això és degut al fet que poden interferir la farmacodinàmica i eficàcia de durvalumab. Els corticoesteroides sistèmics o altres immunosupressors es poden utilitzar un cop iniciat el tractament amb durvalumab, per al tractament de les IMAE.

Tot i que no s'han realitzat estudis formals d'interaccions farmacocinètiques (PK) amb durvalumab, no s'esperen interaccions metabòliques amb altres fàrmacs, atès que les principals vies d'eliminació de durvalumab són el catabolisme de proteïnes a través del sistema reticuloendotelial o per disposició mediada per la diana terapèutica.

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants: pneumonitis immunomediada, hepatitis immunomediada, colitis o diarrea immunomediada, hipotiroïdisme o hipertiroïdisme immunomediats, insuficiència suprarenal immunomediada, hipofisitis o hipopituïtarisme, diabetis *mellitus* tipus 1, nefritis immunomediada, erupció cutània o dermatitis immunomediada, miocarditis immunomediada, miositis/polimiositis immunomediada i reacció relacionada amb la perfusió. I els següents riscos considerats com a potencials: pancreatitis immunomediada i altres possibles reaccions adverses potencials (p. ex., miastènia greu i síndrome de Guillain-Barré).

No es disposa d'informació sobre pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu, pacients amb insuficiència renal greu, pacients amb IMAE \geq grau 3 previ durant el tractament amb

immunoteràpia (inclòs el tractament anti-CTLA-4 o qualsevol IMAE no resolt > grau 1), pacients amb malaltia autoimmunitària preexistent, pacients amb infecció activa preexistent (incloent-hi tuberculosi, hepatitis B, hepatitis C o VIH), pacients que reben la vacuna viva atenuada dins dels 30 dies anteriors a la participació a l'estudi o en els 30 dies posteriors de rebre durvalumab, i pacients embarassades o en període de lactància.

No hi ha activitats de farmacovigilància addicionals per a aquest fàrmac, més enllà de les mesures habituals.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'estudi pivot es tracta d'un fase III, doble cec, aleatoritzat i controlat amb placebo. El disseny de l'estudi es considera acceptable en relació amb la població inclosa, si més no cal tenir en compte que l'edat és un factor pronòstic de la malaltia, i és la mitjana d'edat al diagnòstic de 70-72 anys. La població de l'estudi és més jove, la mediana d'edat era de 64 anys. Per una altra banda, el comparador es considera adequat, ja que en aquest context, l'estàndard terapèutic posterior a la quimioradioteràpia concurrent és el seguiment clínic sense tractament fins a la progressió o recaiguda.

Les variables principals especificades en l'estudi (SG, SLP) per un comitè revisor independent, es consideren adequades, i demostren un augment del temps fins a la progressió d'11,6 mesos, amb una reducció del risc de progressió d'un 49%. Aquest benefici es va observar independentment de l'estadi (IIIA vs. IIIB), histologia (escamós vs. no escatós), estat de fumador (fumador vs. mai fumador) o distribució geogràfica, excepte per a l'estat de la mutació d'EGFR on sembla que els pacients amb EGFR no mutat podrien presentar un major benefici. Aquestes dades, però, s'han de tractar amb precaució, ja que el nombre de pacients amb EGFR mutat era reduït, i l'anàlisi de subgrups no està corregit per multiplicitat.

Pel que fa als resultats de SG, encara no es consideren madurs, però segueixen la línia dels resultats de SLP, tot demostrant superioritat en el braç experimental.

Els criteris de valoració secundaris de l'estudi PACIFIC proporcionen evidència addicional del benefici clínic de durvalumab. També s'han proporcionat resultats en SLP2, que estan en consonància amb les dades de SLP i SG, la qual cosa confirma el benefici del tractament precoç amb durvalumab en la població de pacients proposta. Els resultats es consideren clínicament rellevants en una població de pacients amb alt risc de recaiguda i un mal pronòstic.

L'estudi PACIFIC és el primer assaig que mostra un avantatge de supervivència després de la quimioradiació en aquesta població de pacients.

L'estudi es veu afeblit greument pel que fa a l'expressió de PD-L1, ja que no es va dissenyar un estudi estratificat en funció de l'expressió de PD-L1, sinó que només es va predefinir una anàlisi estratificada retrospectiva no corregida per multiplicitat de subgrups per una expressió de PD-L1 amb un punt de tall del 25% (< 25% vs. ≥ 25%). Donat el mecanisme d'acció del fàrmac, posteriorment es va requerir l'avaluació de l'eficàcia del tractament per subgrups de pacients amb expressió de PD-L1 < 1% i ≥ 1%. Els resultats de SLP avaluats per un comitè independent,

mostren que durvalumab és efectiu independentment de l'estat d'expressió de PD-L1, però la mida de l'efecte és considerablement menor en pacients amb PD-L1 < 1%. Les dades de SG tampoc mostren benefici de durvalumab per a aquesta població. De manera que en pacients amb aquesta expressió del lligant, no es va poder establir de forma consistent l'eficàcia del tractament (el mecanisme d'acció del fàrmac dona sentit a aquests resultats).

Es van observar tos, fatiga, dispnea, pneumonitis, diarrea i infeccions pulmonars com a efectes adversos més freqüents. Els efectes adversos relacionats amb el fàrmac van ser majors per a durvalumab que per a placebo (67,8% vs. 53,4%), si més no, la major part de la toxicitat va ser clínicament manejable i la taxa d'interrupció va ser del 15,4% en el braç de durvalumab, que es considera acceptable en aquesta població de pacients.

En general, el perfil de seguretat de durvalumab sembla acceptable i en línia amb altres inhibidors de PDL1.

Durant l'última dècada, la quimioradioteràpia s'ha mantingut com el tractament estàndard per al CPNM en estadi III. En l'actualitat, només el 15% dels pacients estan vius 5 anys després de la quimioradioteràpia, i aquest percentatge es manté pràcticament inalterat malgrat el desenvolupament d'assaigs fase 3 aleatoritzats que integren la cirurgia; dosis augmentades de radiació o consolidació de radioteràpia amb quimioteràpia; agents biològics, o tractament amb vacunes. Els pacients en aquest context de la malaltia solen recaure ràpidament.

No hi ha cap fàrmac fins a la data que cobreixi aquesta necessitat en aquesta específica subpoblació de pacients, i aquestes dades han suposat que l'EMA hagi acceptat la sol·licitud d'autorització de comercialització per a durvalumab com a tractament de pacients amb CPNM localment avançat (estadi III) i irreseccable, quan la malaltia no ha progressat després d'un tractament de quimioteràpia estàndard basat en platí concurrent amb radioteràpia.

No disposem de cap tipus d'evidència de com pot afectar l'ús de durvalumab com a teràpia de consolidació en línies posteriors de tractament, quan la malaltia ha progressat. Actualment, hi ha aprovats fàrmacs anti-PD-L1 en malaltia avançada, en els quals els estudis pivot que han portat a la seva aprovació, inclouen com a criteri d'exclusió, pacients que no hagin estat tractats prèviament amb agents immunoteràpics o anti-PD -L1. Si bé és cert que en l'estudi PACIFIC de durvalumab, els pacients a la progressió, van rebre tractaments diferents (inclosa immunoteràpia), i a més, l'estudi permetia retractament amb durvalumab si s'havia aconseguit el control de la malaltia als 12 mesos (però la malaltia havia progressat durant el seguiment).

En total, 343 pacients van rebre teràpia subseqüent després del tractament amb durvalumab:

- ➔ Radioteràpia = 149 pacients
- ➔ Immunoteràpia = 109 pacients (incloent-hi nivolumab i pembrolizumab)
- ➔ Quimioteràpia = 219 pacients
- ➔ Altres (iTKs, etc.) = 84 pacients

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 17, es presenten els costos del tractament dels diferents fàrmacs.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos i les possibles mesures d'accés acordades. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 9. Cost tractament

	Durvalumab
Presentació	-Imfinzi ® 50 mg/mL 120 mg -Imfinzi ® 50 mg/mL 500 mg
Preu envàs / Preu unitari[†]	-Imfinzi ® 120 mg → 623 € -Imfinzi ® 500 mg → 2.597 €
Posologia	10 mg/kg cada 2 setmanes
Cost cicle	3.376 €
Cost tractament (12 mesos)	87.776€
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)[‡]	+ 87.776€

Considerant 65 kg.

[†] Preu en €, (PVL notificat + IVA 4%) – 7,5% (preu consultat al catàleg de febrer 2020).

[‡] Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

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

Taula 10. Estimació de la població diana

0. Població de referència Catalunya (habitants) (22)		7.600.000
A. Població amb càncer de pulmó (3)	0,06%	4560
B. Població amb càncer de pulmó no microcític (8)	85%	3876
C. Població amb estadi III (23)	33,4%	1295
D. Població amb estadi III irreseccable (23)	77,7%	1006

E. Pacients candidats a rebre QTRT basada en platí (8)	35%	352
F. Població amb PD-L1\geq1% (17)	67%	236
G. Pacients candidats a rebre durvalumab (sense progressió a platí o contraindicació) (8)	60%	142

La població diana susceptible de rebre tractament amb durvalumab està calculada sota el supòsit que tota la població amb estadi III irreseccable i PD-L1 \geq 1% rep teràpia de primera línia amb QTRT basada en platí, per la qual cosa podria presentar cert biaix (sobreestimació).

Taula 11. Impacte pressupostari

	<u>Segons mediana cicles estudi PACIFIC (20 cicles)</u>	<u>TOTAL (12 mesos – 26 cicles)</u>
<u>Durvalumab</u>	9.556.036 €	12.422.847 €

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Taula 12. Guies de pràctica clínica	
SEOM 2018 (4)	En pacients sense malaltia progressiva després de quimioradioteràpia concurrent, el tractament de consolidació amb durvalumab durant 1 any ha demostrat millorar la SLP i la SG (I, A).
NCCN 2.2020 (11)	Les guies NCCN recomanen durvalumab (categoria 1), com a immunoteràpia de consolidació (independentment de l'estat PD-L1) per a pacients PS 0-1 amb CPNM estadiatge III irreseccable que no han progressat després de 2 o més cicles de quimioradiació basada en platí. La quimioteràpia de consolidació és una opció després de quimioradiació per a pacients que no poden rebre durvalumab per contraindicació o altres raons.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 13. Recomanacions d'altres organismes sobre durvalumab

	DURVALUMAB
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (25)	<p>Es recomana l'ús de monoteràpia amb durvalumab dins el Cancer Drugs Fund com una opció per al tractament de CPCNP no resecable localment avançat en adults els tumors dels quals expressen PD-L1 en almenys un 1% de les cèl·lules tumorals i la malaltia no ha progressat després de la quimioradiació basada en platí només si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Han rebut quimioradiació concomitant basada en platí, amb un mínim de dos cicles de quimioteràpia basada en platí concomitant amb RT. - El tractament amb durvalumab ha de mantenir-se fins a toxicitat inacceptable o progressió o un màxim de 12 mesos. <p>No es permet el retractament amb durvalumab.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC) (26)	<p>Durvalumab s'accepta per al seu ús dins de NHS Scotland, com a monoteràpia per al tractament de càncer de pulmó no microcític localment avançat no resecable en adults els tumors dels quals expressen PD-L1 [lligant de mort cel·lular programada 1] en $\geq 1\%$ de les cèl·lules tumorals i la malaltia no ha progressat després de quimioteràpia basada en platí. Aquest consell de SMC té en compte els beneficis d'un esquema d'accés de pacients (PAS) que millora la rendibilitat de durvalumab.</p>

<p>Informe de posicionament terapèutic (IPT) (27)</p>	<p>Es considera una opció de tractament preferent enfront del seguiment clínic actiu com a teràpia de consolidació en pacients que no progressen i sense toxicitats acumulatives després de tractament QTRT concomitant, durant 12 mesos o fins progressió o toxicitat inacceptable. No hi ha evidència de benefici en el manteniment del tractament més enllà dels 12 mesos.</p> <p>Els pacients han de haver rebut almenys 2 cicles de QT basada en platí, no ser aptes per a cirurgia, amb bon estat general (PS 0-1), sense contraindicacions per immunoteràpia, que no hagin rebut prèviament anticòs anti-PD-1 o anti-PD-L1 i amb expressió de PD-L1 \geq 1%.</p>
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (28)</p>	<p>Es recomana el tractament amb durvalumab en pacients amb càncer de pulmó no microcític en estadi III localment avançat, no resecable, després de la teràpia curativa amb quimioradiació concomitant basada en platí.</p> <p>El tractament està finançat de forma condicional al compliment de les següents condicions de millora en la relació cost-efectivitat fins a un nivell acceptable i viabilitat de la impacte pressupostari que s'aborda.</p> <p>Els pacients candidats a tractament serien pacients amb bon estat funcional (pacients <i>fit</i>), que hagin rebut almenys dos cicles de quimioteràpia basada en platí de forma concomitant amb RT. El tractament amb durvalumab ha de mantenir-se fins a toxicitat inacceptable o progressió o un màxim de 12 mesos.</p>

Bibliografia

1. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415-26.
2. Globocan. Lung Fact Sheet. Int Agency Res Cancer, WHO [Internet]. 2018;876:2018-9. Disponible a: <http://gco.iarc.fr/today>
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España en 2018. Soc Española Oncol Médica [Internet]. 2018;7,8. Disponible a: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
4. Trigo Pérez JM, Garrido López P, Felip Font E, Isla Casado D. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer: An updated edition. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2010;12(11):735-41. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>
5. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: Pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1681-90.
6. Zakowski MF. Analytic inquiry: Molecular testing in lung cancer. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(June):470-6.
7. Asociación Española Contra el Cáncer. ¿Qué es el cáncer de pulmón? [Internet]. aecc. 2011 [consulta: 17 de gener de 2020]. p. 1-1. Disponible a: <http://www.cancer.org/content/cancer/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html>
8. SEOM. Informe seom de evaluación de fármacos - Durvalumab. Soc Española Oncol [Internet]. 18/01/2016;1:21. Disponible a: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Durvalumab.pdf
9. Li J, Sasane M, Zhang J, Zhao J, Ricculli ML, Yao Z, et al. Is time to progression associated with post-progression survival in previously treated metastatic non-small cell lung cancer with BRAF V600E mutation? A secondary analysis of phase II clinical trial data. *BMJ Open*. 2018;8(8):1-8.
10. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. by the ESMO Guidelines Committee Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up † 29 (suppl 4): iv192-iv237. *Ann Oncol*. 2018.
11. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Non-Small Cell Lung. 2020.
12. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: Locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1573-88.
13. Saijo N, Fukuoka M, Thongprasert S, Ichinose Y, Mitsudomi T, Mok TSK, et al. Lung cancer working group report. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(SUPPL. 1):7-12.
14. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial p. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):187-99.
15. Tabchi S, Kassouf E, Rassy E El, Kourie HR, Martin J, Campeau MP, et al. Management of stage III non-small cell lung cancer [Internet]. Vol. 44, Seminars in Oncology. 2017 [consulta: 29 de gener de 2020]. p. 163-77. Disponible a: [https://146.219.19.12/contents/management-of-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer?search=Management of stage III non-small cell lung cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://146.219.19.12/contents/management-of-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer?search=Management%20of%20stage%20III%20non-small%20cell%20lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
16. The European Medicines Agency - EMA. Durvalumab: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2006;1-33. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-epar-product-information_es.pdf
17. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy

- in stage III non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29.
18. Garassino MC, Cho BC, Kim JH, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):521-36.
 19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-50.
 20. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Brief report: Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC - Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol*. 2019;
 21. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol*. 1 de septiembre de 2017;3(9).
 22. Idescat. Idescat. Institut d'Estadística de Catalunya. Pàgina principal [Internet]. 2015 [consulta:25 de gener de 2019]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/>
 23. 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*. 29 de octubre de 2013;30.
 24. Panje C, Lupatsch J, Barbier M, Pardo E, Lorez M, Dedes K, et al. Journal Pre-proof A cost-effectiveness analysis of consolidation immunotherapy with durvalumab in stage III NSCLC responding to definitive radiochemotherapy in Switzerland. A cost-effectiveness analysis of consolidation immunotherapy with durvalumab in st. 2020 [consulta: 30 de gener de 2020]; Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.007>
 25. Durvalumab for treating locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation - guidance (TA578). 2019;(May):1-18. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta578>
 26. Durvalumab (Imfinzi). Case Med Res [Internet]. 2017 [consulta: 17 de gener de 2020]; Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-fullsubmission-smc2156/>
 27. Terap IDEP, Pt U, La E, Bc II. Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. 2015;223:1-6.
 28. Nathan AJ, Scobell A. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE final recommendation. Vol. 91, Foreign Affairs. 2012. p. 1689-99.